

**Klinische Untersuchungen zu biochemischen Resorptionsmarkern des
Knochenstoffwechsels bei Osteoporose
am Beispiel der proximalen Femurfraktur**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Hösel, Marco Laszlo
aus Chemnitz

Gießen 2003

Aus dem Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie

Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Schnettler

des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Schnettler

Gutachter: PD Dr. Ermert

Tag der Disputation: 10.02.2004

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Meiner Familie, insbesondere meiner Grossmutter Rita Hösel

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....	1
2. GRUNDLAGEN UND LITERATURÜBERSICHT	3
2.1. Der Knochen.....	3
2.1.1. Morphologie und Anatomie der Knochen.....	3
2.1.2. Struktur des Knochens	5
2.1.3. Funktion des Knochens und Knochenstoffwechsel	8
2.2. Osteoporose	11
2.2.1. Definition	11
2.2.2. Bedeutung der Osteoporose	13
2.2.3. Risikofaktoren.....	14
2.2.4. Klassifikationen der Osteoporose	15
2.2.5. Pathophysiologie der primären Osteoporose	17
2.2.6. Therapie und Prophylaxe	19
2.3. Diagnostik des Knochenstoffwechsels	23
2.3.1. Laboruntersuchungen.....	23
2.3.2. Bildgebende Verfahren	33
2.3.2.1. Konventionelles Röntgen.....	34
2.3.2.2. Knochendichtemessung (Osteodensitometrie)	34
2.3.3. Knochenbiopsie.....	38
2.4. Frakturen des Knochens	38
2.4.1. Frakturheilung.....	38
2.4.2. Die proximale Femurfraktur	40
2.4.2.1. Anatomie.....	40
2.4.2.2. Inzidenz, Ätiologie und Risikofaktoren	42
2.4.2.3. Klassifikationen	43
2.4.2.4. Therapie	47
3. MATERIAL UND METHODEN.....	50
3.1. Patientengut.....	50
3.2. Laborbestimmungen.....	55
3.2.1. Bestimmung der Hauptparameter (Resorptionsmarker).....	56
3.2.2. Bestimmung der Nebenparameter	59
3.2.3. Bestimmung der Sicherheitsparameter.....	60
3.3. Osteodensitometrie	60
3.4. Statistische Auswertung	61
4. ERGEBNISSE	62
4.1. Patientenverteilung und allgemeine Daten.....	62
4.2. Häufigkeitsverteilung der Osteoporose und Frakturtypen	64
4.3. Betrachtung der biochemischen Resorptionsmarker	68
4.3.1. Verlauf der Bonemarkers im Überblick	68
4.3.2. Unterschiede im Verlauf der biochemischen Knochenmarker zwischen Patienten mit proximaler Femurfraktur und Kontrollpersonen	71
4.3.3. Unterschiede im Verlauf der Resorptionsmarker zwischen osteoporotischen und nicht-osteoporotischen Patienten.....	72
4.3.4. Unterschiede im Verlauf der Resorptionsmarker zwischen weiblichen und männlichen Patienten mit proximaler Femurfraktur.....	74
4.3.5. Unterschiede im Verlauf der Resorptionsmarker zwischen pertrochantären Frakturen und Schenkelhalsfrakturen.....	76
4.3.6. Unterschiede im Verlauf der Resorptionsmarker zwischen weiblichen Hüft- und Radiuspatienten	78
4.3.7. Korrelationen von Knochenmarkern und weiteren Variablen (Alter, Knochendichte)	80
5. DISKUSSION	84
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	105
7. SUMMARY.....	107
8. LITERATURVERZEICHNIS	109

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Das Knochengewebe ist während des gesamten Lebens einem ständigen Auf- und Abbau unterworfen. Ein Teil der dabei anfallenden Stoffwechselprodukte sind biochemische Knochenmarker (Bonemarker), die im Blut und Urin nachweisbar sind. In den letzten 10-20 Jahren wurden sie überwiegend zur Diagnostik des Knochenstoffwechsels sowie zur Therapieüberwachung bei Knochenerkrankungen eingesetzt.

In letzter Zeit hat man versucht, mit Hilfe der Knochenmarker auch Frakturheilungen zu verfolgen und zu beschreiben. Dabei wurde eine mögliche Osteoporose des Patienten bisher noch nicht in Betracht gezogen. Die Osteoporose ist die häufigste metabolische Knochenerkrankung und durch eine verminderte Knochenqualität und -quantität mit konsekutiv erhöhtem Frakturrisiko gekennzeichnet. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung wird es in den nächsten Jahren zu einem sprunghaften Anstieg osteoporotischer Frakturen kommen. Während 1990 weltweit noch rund 1,7 Millionen proximale Femurfrakturen auftraten, erwarten Expertengruppen für das Jahr 2050 mehr als 6 Millionen Frakturen [56]. Deutschland ist davon besonders betroffen; 1995 zählte man ca. 50.000 hüftnahe Frakturen [113]. Bis zum Jahr 2010 wird eine Zunahme der Inzidenz dieser Frakturen um 300% erwartet [153]. Neben einer erhöhten Letalität in den ersten 6 Monaten erlangt etwa die Hälfte aller Betroffenen ihre ursprüngliche Beweglichkeit nicht wieder und wird erwerbsunfähig oder pflegebedürftig. Abgesehen vom persönlichen Leid entstehen beträchtliche Kosten für das Sozialversicherungssystem. Allein die Osteoporose wird das deutsche Gesundheitssystem im Jahre 2030 mit mehr als 1,4 Mrd. € pro Jahr belasten [142].

In der Weltliteratur gibt es bisher nur wenig Bekanntes über den Verlauf der biochemischen Knochenmarker nach einer osteoporotischen oder nicht-osteoporotischen Fraktur. Weiterhin ist der Verlauf der Bonemarker bei differenten Osteosyntheseverfahren in Bezug auf den Ablauf der Resorptions- und Formationsphase nicht ausreichend erforscht. Aber auch über Unterschiede zwischen den Geschlechtern liegen nur sehr wenige Daten vor.

Daher sollen in dieser Arbeit folgende Schwerpunkte eruiert und analysiert werden:

1. Verlauf der Knochenresorptionsmarker bei der proximalen Femurfraktur am osteoporotischen im Vergleich zum nicht-osteoporotischen Knochen.
2. Mögliche geschlechtsabhängige Unterschiede im Verlauf der Knochenresorptionsmarker nach der operativen Versorgung proximaler Femurfrakturen ?
3. Fragliche Unterschiede im Verlauf der Knochenresorptionsmarker bei differenten Osteosyntheseverfahren (Hüft-Totalendoprothese, intramedulläre Verriegelungsnagelung mit dem Gamma-Nagel) ?
4. Erkennbare Unterschiede im Verlauf der Knochenresorptionsmarker bei der proximalen Femurfraktur im Vergleich zur distalen Radiusfraktur bei osteoporotischen und nicht-osteoporotischen postmenopausalen Frauen ?

2. GRUNDLAGEN UND LITERATURÜBERSICHT

2.1. Der Knochen

2.1.1. Morphologie und Anatomie der Knochen

Wenn man die äußere Form der Knochen des menschlichen Körpers betrachtet, so findet man verschiedene Knochenarten. Die anteilmäßig häufigste Art sind die langen Röhrenknochen der Extremitäten. Sie zeichnen sich durch einen röhrenförmigen Schaft (Corpus, Diaphyse) aus, der sich an beiden Enden zu den Epiphysen verbreitert. Diese sind von Gelenkknorpel überzogen und bilden somit die Gelenkfläche. Als Metaphyse und Apophyse bezeichnet man Knochenabschnitte zwischen Diaphyse und Epiphyse, die dem Ursprung und Ansatz von Muskeln, Sehnen und Bändern dienen. Alle Knochen werden außen (Periost) und innen (Endost) von einer Knochenhaut überzogen, die jedoch an den Gelenkflächen und an Ursprung- und Ansatzstellen von Sehnen und Bändern fehlt. Vom Periost aus gehen Kollagenbündel als sogenannte Sharpey'sche Fasern direkt in die Corticalis über, womit die äußere Knochenhaut fest an der Corticalis befestigt ist. Bei Frakturen bildet das Periost ein knöchernes Ersatzgewebe und ermöglicht so die Knochenheilung. Darüber hinaus gewährleistet das Periost die Ernährung des Knochengewebes, indem es Blutgefäße direkt in die Corticalis entlässt. Diese Gefäße verlaufen sowohl parallel (Havers'sche Kanäle) als auch quer (Volkmann'sche Kanäle) zur Längsachse des Knochens und stehen untereinander in Verbindung. Das Endost liegt der Corticalis innen an und umschließt auch die Knochenbälkchen. Es enthält überwiegend osteogene Zellen und ist damit auch an der Knochenneubildung beteiligt.

Bei makroskopischer Betrachtung der Diaphyse erkennt man eine dicke kompakte Wand (Corticalis oder Compacta), die die Markhöhle umschließt. Diese enthält bei Erwachsenen vorwiegend gelbes Fettmark. Die Corticalis von Meta- und Epiphysen ist bedeutend dünner als die der Diaphyse, und die Markhöhle ist von feinen Knochenbälkchen (Spongiosa) durchzogen. Zwischen diesen Bälkchen ist das rote, blutbildende Knochenmark eingelagert. Untersucht man die Compacta mikroskopisch, so erkennt man dicht gepackte Knochensubstanz, die aus Lamellen aufgebaut ist und spezielle Funktionen erfüllt. Es werden

Haupt- oder Generallamellen, Speziallamellen und Schaltlamellen unterschieden. Äußere und innere Hauptlamellen bilden zusammenhängende Schichten, die den Knochen nach außen und innen stabilisieren. Durch innere corticale Umbauvorgänge entstehen die Speziallamellen (Osteone), die als charakteristisches Merkmal ein zentrales Blutgefäß enthalten. Schaltlamellen befinden sich zwischen den Osteonen, sie stellen Reste und Bruchstücke dieser Umbauvorgänge dar.

Auch die als Spongiosa bezeichneten Knochenbälkchen sind aus Lamellen aufgebaut, die jedoch eher plattenförmig und unregelmäßiger angeordnet sind. Man findet hier ein zusammenhängendes System von Bälkchen, die in Abhängigkeit von Lokalisation, Beanspruchung und Alter sehr unterschiedliche Dimensionen und Anordnungen einnehmen können. Durch den ständigen Ab- und Aufbau von Knochensubstanz wird die Knochenmasse in der Summe weitgehend konstant gehalten. Überwiegt der Abbau, wie zum Beispiel bei der Osteoporose, verringert sich die Knochendichte, wobei hauptsächlich jene Areale des Knochens betroffen sind, die den stärksten Umbauvorgängen unterworfen sind (innere Corticalis und Spongiosa) [67].

Der überwiegende Teil der Knochen ist sogenannter Ersatzknochen, der indirekt über eine knorpelige Vorstufe gebildet wird (chondrale Ossifikation). Entsprechend der Lokalisation unterscheidet man zwischen der perichondralen Ossifikation am Knochenschaft und der enchondralen Verknöcherung in den Epiphysenfugen langer Röhrenknochen. Diese Form der Knochenneubildung tritt im Laufe des Lebens immer weiter zurück und man findet sie praktisch nur in den langen Röhrenknochen bis zum Schluss der Epiphysenfuge und im Erwachsenenalter bei Frakturheilungsprozessen.

2.1.2. Struktur des Knochens

Knochengewebe	Grundsubstanz (Osteoid)	Anorganische Matrix	65%	Hydroxylapatit (Mg, Cl, K, Fe, Carbonat)
		Organische Matrix	35%	90% Kollagen 10% nicht-kollagene Proteine, Lipide
	Zellen			Osteoblasten, Osteocyten Osteoklasten Endostale Belegzellen
	Wasser			

Tab. 2.1 Zusammensetzung des Knochengewebes.

Die Knochengrundsubstanz

Wie aus Tab. 2.1 ersichtlich ist, besteht die Grundsubstanz zu 35% aus organischen und zu 65% aus anorganischen Substanzen. Der anorganische Anteil wird hauptsächlich von Hydroxylapatit $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ gebildet, einem Komplex aus Calcium und Phosphor. Zusätzlich findet man Anteile von Magnesium, Kalium, Chlor, Eisen und Karbonat [11], wodurch der Knochen seine Härte und Festigkeit erhält.

Der organische Anteil wird zu 90% von Kollagen (hauptsächlich Typ I) gebildet. Diese kollagenen Fasern gewährleisten durch die Ausbildung einer α -Tripelhelix (siehe Kapitel 2.3.1.) vor allem die Zugfestigkeit des Knochens. Die restlichen 10% stellen die nicht-kollagenen Proteine und Lipide. Dazu gehören unter anderem Osteonectin, Osteopontin, Osteocalcin, Sialoprotein, Glykoproteine, Proteoglykane und Albumin. Ebenso wie der anorganische Anteil leisten auch die organischen Substanzen einen wichtigen Beitrag zur Stabilität des Knochens. Besonders im Alter nimmt die Biegsamkeit und Stoßfestigkeit des Knochens durch den Verlust von organischen Bestandteilen ab.

Die Knochenzellen

Osteoblasten

Der Osteoblast ist eine hochspezialisierte Zelle, die in einzigartiger Weise an ihre Aufgabe, die Knochenformation und Osteoid-Mineralisierung, angepasst ist. Man geht davon aus, dass sich diese mononukleären basophilen Zellen lokal aus noch undifferenzierten Fibroblasten des Knochenmarkes entwickeln. Sobald Knochenkontakt besteht, kommt es zu einer Formveränderung von länglichen Vorläuferzellen hin zu kuboiden Osteoblasten [85]. Sie nehmen eine epithelartige Anordnung an und stehen durch Zellfortsätze untereinander sowie mit den unten beschriebenen Osteocyten in Verbindung.

Neues Knochengewebe wird aufgebaut, indem die Osteoblasten organische Knochenmatrix (Kollagen Typ I, nicht-kollagene Proteine) sezernieren (unmineralisiertes Osteoid). Durch die osteoblastäre Calciumaufnahme und Wiederabgabe an das Osteoid wird dieses verkalkt. Dies wird durch die Alkalische Phosphatase initiiert, die von Osteoblasten synthetisiert und sezerniert wird [115]. In Abhängigkeit von der Anzahl der Osteoblasten pro Fläche und deren Aktivierungsgrad geht man von einer täglichen Anbaurate von 1-2µm lamellären Knochens aus [11]. Während dieses Vorgangs werden Osteoblasten in das neugebildete Osteoid eingemauert und wandeln sich über Praeosteocyten zu den Osteocyten um. Dabei bleiben sie über gap junctions der Zellfortsätze innerhalb von Knochencanaliculi untereinander in Kontakt.

Osteocyten

Die auf diese Weise eingemauerten Zellen werden als Osteocyten bezeichnet und machen im Knochen 90% der Zellen aus [70]. Die Zellorganellen, die der Osteoidsynthese dienen, werden allmählich zurückgebildet und das Aussehen der Zellen verändert sich in Richtung einer eher flachgedrückten, längsovalen Form. Die Osteocyten liegen in sogenannten Lakunen und bilden ein dreidimensionales Netzwerk untereinander, mit den Osteoblasten der Knochenoberfläche, den Stromazellen des Knochenmarks und den Endothelzellen der Blutgefäße aus [70]. Zur Funktion dieser Zellen gibt es heute verschiedene Überlegungen: durch das Netzwerk ist zunächst ein kontinuierlicher Austausch von Sauerstoff, Nährstoffen und Abfallprodukten mit dem Blutkreislauf gewährleistet. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass im Knochen ein indirekt proportionales Verhältnis zwischen Osteoblastenaktivität und Anzahl der reifen Osteozyten vorliegt. Als Ursache dafür werden

Signale von Osteocyten über die Zellfortsätze an die Osteoblasten angesehen, die mit steigender Dicke der Osteoidschicht zunehmen und die Matrixsynthese inhibieren [70]. Eine weitere Theorie geht davon aus, dass die Osteocyten durch die große Kontaktfläche zu mineralisiertem Knochen zur Calciummobilisation aus dem Knochen ins Blut sowie zur Calciumdeposition aus dem Blut in den Knochen geradezu prädestiniert sind. Ein entscheidender Beitrag zum Knochenumbau wird hierdurch aber nicht geleistet [11]. Eine andere These geht mehr von einer Funktion als Informationsübermittler aus, wobei Osteocyten veränderte mechanische Beanspruchung des Knochens an Osteoblasten an der Knochenoberfläche weitermelden könnten [137].

Osteoklasten

Osteoklasten sind multinukleäre Riesenzellen von bis zu 100µm Größe. Auch sie sind optimal an ihre Aufgabe der Knochenresorption angepasst und haben dabei überwiegend sekretorische Funktion. Es konnte gezeigt werden, dass sie aus pluripotenten monocytären Vorläuferzellen des Knochenmarks hervorgehen [125]. Osteoklasten zeigen einige Gemeinsamkeiten mit Makrophagen: sie enthalten viele lysosomale Enzyme zur Knochenresorption [6], der hohe Energiebedarf wird durch eine große Anzahl an Mitochondrien gedeckt und sie besitzen ähnliche Antigeneigenschaften wie die Makrophagen. Diese Entdeckung bedarf jedoch noch weiterer Untersuchungen, da Osteoklasten offensichtlich nicht an der Immunantwort beteiligt sind [67].

Die Knochenresorption findet in den Howship'schen Lakunen statt, die die Osteoklasten in die Knochensubstanz graben. Der dem Knochen zugewandte Abschnitt der Zellmembran zeigt einen gefalteten Resorptionssaum auf (ruffled border membrane), von dem aus Proteasen, Kollagenasen und Phosphatasen sezerniert werden [115]. Da viele dieser Enzyme ein saures Milieu benötigen, sind Osteoklasten mit ATP-abhängigen Protonenpumpen in der Zellmembran ausgerüstet, die den pH-Wert bis auf drei senken können [134]. Auf diese Weise werden pro Tag durchschnittlich 60µm Knochen resorbiert.

Endostale Belegzellen („bone lining cells“)

Nach dem Abschluß der Knochenbildung stellen die Osteoblasten auf der Knochenoberfläche die Matrixsynthese ein und verbleiben dort als inaktive Knochendeckzellen (bone lining cells) [70]. Hierbei handelt es sich um abgeflachte dünne Zellen, die Knochenoberflächen membranartig überziehen und über gap junctions miteinander verbunden sind. Man vermutet, dass sie der Aufrechterhaltung des Mineralhaushaltes dienen, indem sie eine Art Blut-Knochen-Schranke mit einer Ionenbarriere bilden [70]. Weiterhin wird wegen des hohen Gehaltes an Kollagenasen eine Rolle bei der Knochenresorption diskutiert [67].

2.1.3. Funktion des Knochens und Knochenstoffwechsel

Die beiden wesentlichen Aufgaben, die das Knochengewebe zu erfüllen hat, sind den menschlichen Körper zu stützen und zu schützen sowie den Calciumstoffwechsel zu regulieren. Diese beiden Funktionen führen in Ergänzung zueinander zur Erhaltung der Körperform.

Schutz- und Stützfunktion

Die für den Schutz innerer Organe sowie für die Fortbewegung notwendige mechanische Belastbarkeit wird durch den lamellären Aufbau des Knochengewebes erreicht. Dabei hat die Compacta nicht nur die größten mechanischen Belastungen auszuhalten, sie muss vielmehr auch den Markraum nach außen abgrenzen und das blutbildende Knochenmark schützen. Die Spongiosa verstärkt die mechanische Festigkeit in besonders belasteten Skelettabschnitten, was durch die belastungsabhängige Ausbildung sogenannter Trajekturen entsprechend der einwirkenden Zug- und Druckkräfte realisiert wird.

Damit wird klar, dass der Knochen lebendiges Gewebe ist, das sich zeitlebens an veränderliche mechanische Beanspruchung anpassen muss. Diese Umbauvorgänge, auch der **Turnover** des Knochens genannt, sind Voraussetzung für die Erfüllung der Funktionen im Körper. Im Kindesalter und während des Heranwachsens spricht man vom **Modelling**. Dabei wird der Knochen hauptsächlich aufgebaut und es kommt zur Ausbildung der typischen

Skelettform [39]. Im Erwachsenenalter bezeichnet man den Knochenumbau als **Remodelling**. Damit werden die Veränderungen im Knochenskelett entsprechend der mechanischen Belastung beschrieben. Hierbei finden kontinuierlich An- und Abbauvorgänge am gleichen Ort im Knochen statt, sodass man am Skelett makroskopisch keine Veränderung feststellen kann.

Normalerweise sind diese beiden Prozesse des Auf- und Abbaus aufeinander abgestimmt, sodass die Knochenbilanz insgesamt ausgeglichen ist. Diesen physiologischen Zustand nennt man **Coupling**. Auf diese Weise wird alter Knochen durch neuen ersetzt, wobei man von einer Umbaurate von ca. 2-10% der Skelettmasse pro Jahr ausgeht. Stimuliert wird dieser Prozeß einerseits durch mechanische Belastung sowie Mikrofrakturen, auf der anderen Seite aber auch durch Hormone wie PTH, Thyroxin, Wachstumshormone und Vitamin D.

Kommt es zu einer Trennung von Formation und Resorption durch Überwiegen einer der Prozesse, so wird dies als **Uncoupling** bezeichnet und resultiert in einem gestörten Knochen-Remodelling.

Der Umbau findet hauptsächlich an Oberflächen im Knochen statt, wobei die Trabekel mit ihrer enorm großen Fläche zu 80% an den Umbauvorgängen beteiligt sind. Erstaunlicherweise besteht das Skelett aber nur zu 20% aus trabekulärem Knochen, während 80% von Corticalis gebildet wird, die jedoch nur den restlichen Anteil von 20% der Umbauvorgänge bildet. Aus diesem Grunde ist bei der Osteoporose auch hauptsächlich trabekulärer Knochen betroffen, denn bei dieser Erkrankung liegt ein gestörter Knochenumbau vor.

Den zuvor beschriebenen Knochenzellen kommt bei allen Vorgängen des Knochenumbaus eine Schlüsselstellung zu. In der 1. Phase, der **Aktivierung**, werden Osteoklasten aus Vorläuferzellen differenziert. In der **Resorptionsphase** graben diese Osteoklasten Howship'sche Lakunen in den Knochen und lösen somit die Knochensubstanz auf. Bei Erreichen einer definierten Resorptionstiefe kommt es dann zum **Reversal**, das heißt die Osteoklasten stellen ihre Arbeit ein und es differenzieren sich erste Osteoblasten. Während der darauffolgenden **Formationsphase** kommt es durch osteoblastäre Sekretion der Knochengrundsubstanz zum Auffüllen des Defektes. Daran schließt sich die **Mineralisationsphase** an, in der das Osteoid mineralisiert und verknöchert wird.

Abschließend verringern alle Zellen ihre Syntheseleistungen und treten in die **Ruhephase** ein [50, 85]. Ein solcher Zyklus dauert ca. vier Monate. Dabei nimmt die Resorptionsphase jedoch nur 2-3 Wochen ein, während die Formation erst drei Monate danach weitgehend abgeschlossen ist [33]. Aufgrund der unterschiedlichen Leistungen von Osteoblasten und Osteoklasten geht man davon aus, dass ca. 100 Osteoblasten nötig sind, um die von einem Osteoklasten resorbierte Knochenmenge neu zu synthetisieren [25]. Man fasst die am Knochenumbau beteiligten Zellen zu sogenannten bone multicellular units (BMU) oder auch bone remodelling units (BRU) zusammen und beschreibt somit eine morphologisch dynamische Einheit des Knochenstoffwechsels. Nach Beendigung des Umbauprozesses, also in der Ruhephase, spricht man dann von bone structural units (BSU).

Die beschriebenen Vorgänge sind heute noch längst nicht bis in alle Einzelheiten verstanden worden. Insbesondere ist auch die Regulation der Prozesse durch Hormone, Zellmediatoren (Cytokine, Wachstumsfaktoren) und noch unbekannte Substanzen nicht vollständig aufgeklärt. Zu diesen Mediatoren zählen unter anderem TGF, PDGF, IGF, FGF, EGF, CSF, TNF, Interleukine und Interferone [85, 62]

Calciumhomöostase

Die zweite wichtige Funktion der Knochen ist die Aufrechterhaltung des Calciumhaushaltes. Calcium spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation von Zellfunktionen. 99% des gesamten Calciumbestandes des Körpers ist im Knochen gebunden und 1% in Körperflüssigkeiten gelöst. Im Serum liegt Calcium zu ca. 40% in proteingebundener Form vor, wobei die Proteinbindung pH-Wert-abhängig ist. Wie bei allen anderen Nährstoffen müssen sich auch die Calciumaufnahme- und -ausscheidung die Waage halten. Pro Tag werden ca. 0,5-1,5g Calcium vor allem über die Nahrung aufgenommen. 90% werden über den Stuhl wieder ausgeschieden und der Rest mit dem Urin. Bei erhöhtem Bedarf können jedoch bis zu 90% des aufgenommenen Calciums resorbiert werden.

Eng mit dem Calcium ist der Phosphathaushalt verbunden. Täglich nimmt man ca. 1,4g Phosphat auf, wovon ca. 65% resorbiert und auch wieder renal ausgeschieden werden. Der Zusammenhang beider Ionen erklärt sich aus dem Löslichkeitsprodukt, das im Körper möglichst konstant gehalten wird. Wenn die Calcium- und Phosphatkonzentration einen

bestimmten Wert überschreiten, so kommt es zur Ausfällung und Ablagerung von Calciumphosphat im Körper, vor allem im Knochen. Aufgrund einer erhöhten Phosphatkonzentration sinkt der Calciumspiegel im Serum durch renale Ausscheidung und Ausfällung im Knochen. Ein erniedrigter Phosphatspiegel hingegen hat eine Hypercalciämie zur Folge, da Calcium aus dem Knochen mobilisiert wird.

Der Calcium- und Phosphathaushalt wird hauptsächlich über die drei Hormone Calcitonin, Vitamin D und Parathormon gesteuert, die vor allem an den Zielorganen Darm, Niere und Knochen angreifen.

2.2. Osteoporose

2.2.1. Definition

Bereits in den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde die Osteoporose in Unkenntnis genauerer Ursachen als „too little normal bone“ beschrieben [29]. Doch heute weiß man, dass nicht nur „zu wenig normaler Knochen“ die Krankheit erklärt, sondern dass vielmehr eine reduzierte und gestörte Mikroarchitektur des Knochens für die Osteoporose kennzeichnend ist.

Die Internationale Consensus Development Conference hat 1993 in Hongkong die heute gültige Definition der Osteoporose erarbeitet: „Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist.“ [155]. Bis zu dieser Zeit wurde erst von einer Osteoporose gesprochen, wenn der Patient bereits eine Fraktur erlitten hatte. Die neue Definition berücksichtigt aber auch schon die Kalksalzverminderung und damit eine verminderte Knochendichte ohne obligates Frakturereignis [142].

Daraus folgt jedoch, dass man die Diagnose nicht allein anhand einer Fraktur stellen kann, sondern Methoden zur Feststellung einer gestörten Knochenfeinstruktur gefunden und angewendet werden müssen. Das Knochenskelett ist aber einer direkten Untersuchung nur sehr schwer zugänglich. Daher sind viele unterschiedliche Verfahren zur Untersuchung der

Knochenstruktur entwickelt worden (siehe Kapitel 2.3). Die WHO empfahl 1994 auf der Grundlage der Consensus-Definition von 1993 eine Stadieneinteilung der Osteoporose anhand der Knochendichte [155] (Tab. 2.2).

Stadium	Knochendichte (T-Wert)
Normalbefund	Knochenmineralsalzgehalt unverändert (bis -1,0)
Osteopenie	Knochenmineralsalzgehalt vermindert keine Frakturen (-1,0 bis -2,5)
präklinische Osteoporose	Knochenmineralsalzgehalt vermindert keine Frakturen ($> -2,5$)
klinische (manifeste) Osteoporose	Knochenmineralsalzgehalt vermindert Wirbelfrakturen (auch ohne adäquates Trauma) ($> -2,5$)

Tab. 2.2 Stadieneinteilung der Osteoporose nach WHO 1994 [155].

Die Tab. 2.2 zeigt den Unterschied zwischen der präklinischen Osteoporose mit Frakturgefährdung und der manifesten Osteoporose mit eingetretenen Frakturen. Zusätzlich hat man den Begriff der Osteopenie aufgenommen, der eine reduzierte Knochendichte unabhängig vom zugrunde liegenden Krankheitsbild bezeichnet. Der T-Wert drückt die Abweichung (SD) der gemessenen Knochendichte von der mittleren Knochendichte eines geschlechtsgleichen gesunden Referenzkollektives mit einem Lebensalter zwischen 25 und 40 Jahren aus.

2.2.2. Bedeutung der Osteoporose

Die Osteoporose ist die häufigste metabolische Knochenerkrankung und ca. 35% aller postmenopausaler Frauen erkranken daran. Die gegenwärtige Lebenserwartung beträgt 75 Jahre für Männer und 81 Jahre für Frauen. 60-jährige Männer leben im Durchschnitt noch 19 Jahre, gleichaltrige Frauen noch ca. 23 Jahre (Statist. Bundesamt vom 13.12.00). Dies bedeutet nahezu eine Verdoppelung der Lebenserwartung, legt man die Zahlen aus dem Jahre 1950 zugrunde. Angesichts dieser Entwicklung und der daraus folgenden Umkehrung der Bevölkerungspyramide ist mit einem enormen Zuwachs der Osteoporoseprävalenz zu rechnen. In Deutschland geht man derzeit davon aus, dass 7% der Gesamtbevölkerung von der Osteoporose betroffen sind [142], was ca. 4,2 Millionen Menschen entspricht [73]. Frauen haben daran einen Anteil von 85%, das heisst, es erkrankt jede 3. Frau und jeder 9. Mann.

Aus vielen Befragungen wurde deutlich, dass die Osteoporose besonders für Frauen ein Symbol des Alterns ist. Zitate wie „... der Knochen bekommt Lücken.“ und „... man klaubt seine Knochen zusammen“ belegen zudem, dass diese Erkrankung in der Bevölkerung durchaus beachtet und oft auch richtig eingeschätzt wird [127]. Da der Krankheitsprozess jedoch unbemerkt abläuft, ist es meistens schon zu spät, wenn die Patienten einen Arzt aufsuchen. Als wichtigste Manifestationen der Osteoporose sind Schmerzen und Frakturen zu nennen. Besonders Frakturen der Wirbelkörper, des proximalen Femurs und des distalen Radius als die typischen osteoporotischen Frakturen können ernste medizinische Probleme darstellen. Die EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) erbrachte ein Risiko von etwa 40% für Frauen über 50 Jahren eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, für Männer liegt das Risiko bei ca. 13% [82].

Sowohl diese Frakturen als auch die Folgen wie Krankenhausbehandlung, Rehabilitation, Wiedereingliederung und Pflegebedürftigkeit verursachen selbstverständlich enorme Kosten im Gesundheitswesen. Der Gesamtaufwand der Kosten osteoporotischer Frakturen wird in Deutschland auf ca. 2 Mrd. € geschätzt. Auch hier wird die höhere Lebenserwartung in Zukunft eine Kostenexplosion verursachen, weswegen dringend neue Diagnose- und Behandlungsstrategien für die Osteoporose und deren Folgen gefunden werden müssen.

2.2.3. Risikofaktoren

Schon bei der Anamnese sollte man nach bestimmten Faktoren und äußeren Einflüssen, die einen negativen Einfluss auf die Knochensubstanz haben, fahnden. In der nachfolgenden Tab. 2.3 sind einige solcher Risikofaktoren aufgeführt.

Genetik	weibliches Geschlecht, familiäre Prädisposition
Ernährung	calciumarm, phosphatreich Vitamin D-arm, salzreich
Lifestyle	Bewegungsmangel Nikotin, Alkohol
Endokrine Faktoren	späte Menarche, frühe Menopause Nullipara, Zyklusstörungen frühe Ovariectomie
Medikamentöse Therapie	GnRH-Agonisten und -antagonisten Corticosteroide Heparin Antikonvulsiva Schilddrüsenhormone Immunsuppressiva, Chemotherapie

Tab. 2.3 Risikofaktoren der Osteoporose [127].

Wie sich gezeigt hat, tragen dünne, zierliche weiße und asiatische postmenopausale Frauen das höchste Risiko an Osteoporose zu erkranken [118]. Das Risiko ist zusätzlich noch erhöht, wenn auch die Familienanamnese der Patientin positiv ist. Lifestyle-Faktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum und Bewegungsmangel (überwiegend sitzende Tätigkeit) haben den gleichen Effekt auf das Knochengewebe. Aus endokrinologischer Sicht erhöhen solche Zustände das Osteoporoserisiko, die mit einem verminderten Östrogen-Spiegel im Blut einhergehen. Außerdem sind auch Medikamente bekannt, die als Nebenwirkung oder auch bei Überdosierung die Knochendichte vermindern können.

2.2.4. Klassifikationen der Osteoporose

Derzeit existieren mehrere gebräuchliche Einteilungen, die verschiedene Osteoporoseformen unterscheiden. Kriterien dafür sind einerseits die Lokalisation im Skelett, andererseits kann aber auch die Stoffwechselsituation des Patienten zur Unterscheidung herangezogen werden. Nach der Ätiologie wird die primäre von der sekundären Osteoporose abgegrenzt. Eine weitere Einteilung unterscheidet zwischen einer Osteoporose mit drohender und mit bereits eingetretener Fraktur. Eine Zusammenstellung zeigt die folgende Tabelle (Tab. 2.4).

Lokalisation		circumscrip	drohend (präklinisch)	Frakturereignis
		generalisiert	eingetreten (klinisch)	
Knochenstoffwechsel		„high turnover“	„fast loser“ ($> 3,5\%$)	Knochenverlust
		„low turnover“	„slow loser“ ($< 3,5\%$)	
Ätiologie	primär	juvenil (idiopathisch) postmenopausal (Typ I) senil (Typ II)		
	sekundär	endokrin-metabolisch		Cushing, Hyperthyreose Hypogonadismus, Hyperparathyreoidismus Diabetes mellitus
		iatrogen-medikamentös		Corticoide, Heparin, Thyreostatika
		onkologisch		Myelom, Knochenmeta- stasen
		hereditär		Ehlers-Danlos-Syndrom Marfan-Syndrom
		seltene		renale/intestinale Osteo- pathie, Nikotin, Alkohol Immobilität, Paraplegie

Tab. 2.4 Klassifikationen der Osteoporose.

Während die generalisierte Form mehr oder weniger das gesamte Knochenskelett betrifft, können Ruhigstellung nach Fraktur, Knochenentzündungen und das Sudeck-Syndrom lokal die Knochendichte mindern [99]. Eine andere Einteilung unterscheidet zwischen verstärkter Knochenresorption („high turnover“) und verminderter Knochenformation („low turnover“) als Ursache für eine erniedrigte Knochendichte. Für die Therapie ist eine Unterteilung nach der Geschwindigkeit des Knochenmasseverlustes wichtig. Verliert das Skelett mehr als 3,5% des Gesamtbestandes pro Jahr, so spricht man vom „fast loser“- Typ, bei einem Wert darunter von einem „slow loser“- Typ. Gemäß der WHO-Einteilung von 1994 kann man zwischen einer präklinischen Osteoporose mit potentieller Frakturgefährdung und einer klinischen Osteoporose mit eingetretenen Frakturen unterscheiden [155]. Man darf jedoch diese Einteilungen nicht völlig starr und einander ausschließend betrachten, vielmehr liegt oft eine Kombination von Ursachen der verminderten Knochendichte vor.

Die am häufigsten angewandte Einteilung geht von primären und sekundären Ursachen der Osteoporose aus. Die für die sekundären Formen verantwortlichen Pathomechanismen sind heute weitgehend bekannt. Sehr häufig führen erhöhte Glucocorticoid-Konzentrationen im Blut (Cushing-Syndrom, Corticoid-Therapie) zu einer verminderten Knochendichte. Corticoide sind in der Lage, die Ausreifung von Osteoblasten zu hemmen, die Kollagen-Syntheseleistung zu vermindern [40] und die Sensibilität der Osteoblasten für bestimmte Hormone und Wachstumsfaktoren zu modulieren [76, 41]. Zudem vermindern sie die intestinale Resorption und verstärken die renale Exkretion von Calcium [120, 97], was einen sekundären Hyperparathyreoidismus mit verstärkter Calciummobilisation aus dem Knochen zur Folge hat [52, 143].

Bei körperlicher Inaktivität durch Immobilisation, Bettruhe oder Paraplegie kommt es auch bei Gesunden bereits nach 4-6 Wochen zu ersten Demineralisierungserscheinungen [30]. Eine gesteigerte Knochenresorption konnte während Aufenthalt in der Schwerelosigkeit bei Weltraumflügen beobachtet werden [86, 20].

Nikotinabusus bewirkt bei Frauen erniedrigte Östradiolspiegel durch früheres Einsetzen der Menopause und führt damit zu einer erhöhten Knochenabbaurate [96]. Zudem konnte allgemein ein negativer Einfluss des Rauchens auf die Knochenmasse und den Knochenverlust gezeigt werden [75]. Erhöhter Alkoholkonsum führt zu einer reduzierten

Aufnahme von Vitamin D und Calcium durch Schäden an der Darmmukosa [102], zu einer Störung im PTH- und Vitamin D-Stoffwechsel [78] sowie zu einer verminderten Knochenformation [13].

2.2.5. Pathophysiologie der primären Osteoporose

Wie im Kapitel 2.1. bereits beschrieben ist das Knochengewebe lebendig, es passt sich zeitlebens an veränderliche mechanische Belastungen und Bedürfnisse an („Remodelling“). Bis zum 30. Lebensjahr überwiegt die Knochenformation die Resorption, was sich im Körperwachstum bemerkbar macht. Beim Übergang vom 3. in das 4. Lebensjahrzehnt besitzt das menschliche Skelett die größte Knochenmasse („peak bone mass“). Diese ist jedoch individuell verschieden, wobei genetische Faktoren, Ernährung, Lebensgewohnheiten, körperliche Aktivität und Genussmittelkonsum eine wichtige Rolle spielen. Daher wird die Grundlage für das spätere Ausmaß an Knochenverlust schon in diesen ersten 30 Jahren des Lebens gelegt. Bis zum 50. Lebensjahr sind Knochenformation und Knochenresorption ungefähr gleich groß, womit eine nahezu ausgeglichene Skelettbilanz vorliegt.

Ab dem 50. Lebensjahr kommt es zu einem Überwiegen der Knochenresorption und somit zu einer negativen Skelettbilanz [56], wobei zunächst Spongiosa und erst später corticaler Knochen verloren geht [100]. Der Körper muss dann von den in den ersten 30 Jahren angelegten „Knochenreserven“ leben. Der altersabhängige Knochenabbau beträgt etwa 1% pro Jahr, während des gesamten Lebens verlieren Frauen ca. 30-40% und Männer ca. 20-30% ihrer Knochenmasse [118]. Insgesamt geht mehr spongiöser (60%) als corticaler Knochen (40%) verloren, da die Spongiosa mit ihrer großen Oberfläche mehr von den Knochenabbauvorgängen betroffen ist [33].

Parallel zu diesem altersabhängigen Abbau von Knochensubstanz beschleunigt die Osteoporose den Prozess des Knochenschwundes. Hieraus ist auch verständlich, dass die oben beschriebenen Einteilungen und Unterscheidungen verschiedener Unterformen nicht absolut betrachtet werden dürfen, weil immer mehrere Vorgänge parallel ablaufen und dadurch insgesamt zum Krankheitsbild der Osteoporose führen [29].

Kommt es bereits vor dem 50. Lebensjahr zu einem vermehrten Knochenverlust, so spricht man von idiopathischer oder auch juveniler Osteoporose, die jedoch extrem selten ist. Die Ursachen hierfür sind bis heute weitgehend unbekannt. Lässt mit zunehmendem Alter die Knochenneubildung sukzessive nach, so spricht man ab einem Alter von ca. 75-80 Jahre von einer senilen oder Typ II-Osteoporose. Diese Form ist identisch mit dem „low turnover“-Typ. Eine Differenzierung vom altersabhängigen Knochenverlust ist jedoch nur noch schwer möglich.

Die postmenopausale oder Typ I-Osteoporose ist die häufigste Form überhaupt, sie allein betrifft 80-90% aller Patienten. Als Hauptursache gilt heute der Hypogonadismus, der sowohl bei Frauen als auch bei Männern nach dem 50. Lebensjahr einsetzt.

Bei weiblichen Patienten spielen Östrogene die Hauptrolle, deren physiologischer Abfall nach der Menopause eine Dysbalance im Knochenstoffwechsel bewirkt. Dadurch ist besonders in den ersten 10 Jahren postmenopausal ein Spongiosaverlust von bis zu 8% pro Jahr zu beobachten [118]. Östrogene stimulieren die Osteoblasten und damit die Knochenformation und hemmen, vermutlich durch Interleukin-6, die Osteoklasten [150]. Zusammen mit einer beginnenden Freisetzung unterschiedlicher knochenkataboler Mediatoren wie TNF, Cytokine und Interleukine [105] führt der Wegfall von Östrogen zu einer enthemmten Knochenresorption.

Auch bei männlichen Patienten kommt es zu einem physiologischen Abfall der Androgene nach dem 50. Lebensjahr. Nachgewiesenermaßen führt eine Verminderung der Androgene beim Mann zu einem pathologisch verminderten Calciumstoffwechsel [80], zu einer reduzierten Knochenmasse [10] sowie zu einem vermehrten Auftreten von Wirbelfrakturen [146]. Daher führt auch der Abfall der männlichen Sexualhormone zu einem Netto-Knochenverlust, der heute angesichts der Dominanz weiblicher Patienten mit Osteoporose oft unterschätzt wird.

Durch diese vermehrte Calciummobilisation aus dem Knochen kommt es zu einer Suppression der Parathormon-Sekretion [29], was die Vitamin D-Synthese in der Niere vermindert, was wiederum eine geringere Calciumresorption im Dünndarm zur Folge hat. Geringere Vitamin D-Alimentation, weniger Sonnenlichtexposition und eine im Alter

nachlassende Nierenfunktion verstärken den Vitamin D-Mangel noch. Durch diese pathophysiologischen Vorgänge wird die negative Calciumbilanz des Körpers noch verstärkt, was insgesamt auch als „Osteoporomalazie“ bezeichnet wird.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass aus den oben beschriebenen Prozessen eine negative Skelettbilanz resultiert, bedingt durch einen Knochenabbau, der den Knochenaufbau überwiegt. Der Knochenverlust betrifft vor allem die Spongiosa, was zu einer verminderten Festigkeit des Knochens führt. Die Tragfähigkeit von spongiösem Knochen ist direkt proportional zum Quadrat seiner Dichte, daher führt eine Halbierung der Knochendichte zu einer Reduzierung der Tragfähigkeit auf ein Viertel! Deshalb wird die Osteoporose auch als „Frakturkrankheit“ bezeichnet, denn das Auftreten von Frakturen ist die wichtigste und gravierendste Folge dieses Krankheitsbildes.

2.2.6. Therapie und Prophylaxe

Die Prophylaxe von Frakturen ist das Hauptziel bei der Osteoporosebehandlung. Voraussetzung dafür ist der Erhalt der vorhandenen Knochenmasse sowie eine Minimierung des postmenopausalen und altersbedingten Knochenverlustes.

Nicht-medikamentöse Behandlung

Neben der Aufklärung und Schulung der Patienten sollte auf ausreichend Bewegung und körperliche Aktivität geachtet werden, denn eine Immobilisation führt zum Verlust an Knochenmasse [74]. Regelmäßige Mobilität und Training der Muskulatur können die Knochenmineraldichte erhalten und verringern das Risiko eines Sturzes, das exponentiell mit dem Alter ansteigt [118]. Die Vermeidung von Nikotin und übermäßigem Alkoholkonsum, ausreichende Calciumaufnahme (Milch- und Käseprodukte) sowie eine genügende Zufuhr an Vitaminen (besonders Vitamin D) und Spurenelementen helfen ebenfalls mit, den Knochenverlust zu bremsen. Neben einer Langzeitanalgesie kommen auch orthopädische Mieder zur Stabilisierung der Wirbelsäule zur Anwendung [142].

Medikamentöse Behandlung

Stoffwechsel- situation	"high turnover"	<u>Verminderung des Knochenabbaus</u> 1. Calcitonin 2. Bisphosphonate
	"low turnover"	<u>Stimulierung der Osteoidsynthese</u> 1. Fluoride
		<u>Mineralisierung des Osteoids</u> 1. Calcium 2. Vitamin D und Metabolite
		<u>Hemmung des Knochenabbaus</u> 1. Östrogen/Gestagen, Antiöstro- gene, Testosteron, SERMS 2. Calcitonin 3. Bisphosphonate

Tab. 2.5 Therapieschema für Osteoporose [74].

Liegt beim Patienten eine hohe Stoffwechselaktivität vor, so wird zuerst der Knochenumsatz mit Calcitonin oder Bisphosphonaten gebremst. Bei einem „low turnover“ dagegen, sei es initial oder nach erfolgreicher Suppression des „high turnovers“, sollte mittels Fluoriden die Knochenformation stimuliert werden. Durch verstärkte Calcium- und Vitamin D-Gabe muss stets gewährleistet sein, dass das neugebildete Osteoid in ausreichendem Maße mineralisiert werden kann. Danach muss dieses Level an Knochenauf- und -abbau gehalten werden, wofür sämtliche beschriebene Substanzen zur Verfügung stehen.

Das oben gezeigte Schema beinhaltet das sogenannte **ADFR**-Prinzip zur Behandlung der Osteoporose [9, 50]. Ausgehend vom Status der **A**-ktivierung des gesamten Knochenstoffwechsels sollten Medikamente eingesetzt werden, die zu einer **D**-epression

dieses erhöhten Knochenstoffwechsels führen (Calcitonin, Bisphosphonate). Darauf folgt die Phase der Induktion der **F**-ormation des Knochens (Fluoride). Nach etwa 2-3 Monaten kann der gesamte Zyklus durch ein **R**-epeat wiederholt werden.

Calcitonin

Dieses körpereigene Hormon hemmt direkt die Osteoklasten. Verschiedene Studien erbrachten unter einer Calcitonin-Therapie eine Zunahme der Knochendichte der LWS, außerdem konnte der Nutzen einer solchen Therapie zur Vermeidung von Hüft- und Wirbelfrakturen gezeigt werden [114]. Zudem besitzt Calcitonin einen zentral-vermittelten analgetischen Effekt [116], womit die häufig auftretenden osteoporose-assoziierten Schmerzen gelindert werden können.

Bisphosphonate

Diese Substanz lagert sich an den Oberflächen von Calciumphosphat an und verzögert so deutlich deren Resorption. Darüber hinaus hemmen sie in besonderem Maße die Osteoklasten [99]. Unter Bisphosphonat-Therapie wurde eine Zunahme der Knochenmasse beobachtet, eine Senkung der Frakturrate konnte bisher nur in wenigen Studien gezeigt werden [72]. Eingesetzt werden Bisphosphonate vor allem bei der „high turnover“-Osteoporose, aber auch bei corticoid-induzierter Osteoporose, bei Paget's Disease und bei tumorinduzierten Osteolysen.

Östrogene, Androgene, SERMS

Da der physiologische Östrogenabfall nach der Menopause die Hauptursache des Knochenverlustes darstellt, ist eine Hormonersatztherapie zunächst das Mittel der Wahl. Bei allen postmenopausalen Frauen sollte eine Östrogentherapie in Erwägung gezogen werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, denn sie können eindeutig das Frakturrisiko auf ein Niveau senken [118], das annähernd dem prämenopausalen Risiko entspricht [38]. Zudem wirken Östrogene protektiv auf das Herz- und Kreislaufsystem [156]. Empfohlen wird eine Anwendungsdauer von mindestens 10 Jahren [142], wenn nicht sogar 15 Jahre oder

lebenslang [7]. Eine mögliche Risikoerhöhung für das Auftreten gynäkologischer Tumoren ist bisher noch nicht eindeutig nachgewiesen.

Bei Männern mit nachgewiesenem Hypogonadismus kann Testosteron eingesetzt werden. Die Einsetzbarkeit von anabolen Steroiden zur Therapie der Osteoporose ist bis heute noch nicht ausreichend untersucht worden. Einige Studien konnten zeigen, dass die Knochenresorption wirksam gesenkt wird und die Knochenmasse zunimmt [142].

Die sogenannten SERMS (Selektive Estrogen-Rezeptor Modulierende Substanzen, Raloxifen) haben eine östrogenagonistische Wirkung an Knochen- und Fettstoffwechsel sowie eine östrogenantagonistische Wirkung an Endometrium und Brustdrüse, womit ein Einsatz bei Ablehnung oder Kontraindikationen der Hormonbehandlung möglich ist [58].

Fluoride

Sie stimulieren einerseits die Osteoblasten und werden andererseits als Fluoroapatit selbst in das Osteoid eingebaut. Dadurch kommt es zu einer radiologisch erhöhten Knochendichte, die Festigkeit des neu entstandenen Knochens wird aber unterschiedlich diskutiert [72]. Eine gleichzeitige Calciumgabe ist unter einer Fluoridtherapie obligat, damit das neugebildete Osteoid auch regelrecht mineralisiert werden kann.

Calcium

Eine lebenslange hohe Calciumzufuhr hat eine präventive Wirkung. Weiterhin konnte eine negative Korrelation zwischen aufgenommener Calciummenge und der Häufigkeit von Schenkelhalsfrakturen nachgewiesen werden [89]. Eine alleinige Calciumtherapie sollte jedoch nicht durchgeführt werden, weil sie sogar zu einer Abnahme der Knochenmasse führen kann [117]. Ab dem Jugendalter wird eine tägliche Calciumaufnahme von ca. 1000 mg empfohlen [56]. Bei bestehender Osteoporose hingegen sollten 1400 – 1500 mg Calcium pro Tag verabreicht werden, meist in Form einer Brause-Tablette.

Vitamin D

Neben der Osteoidmineralisierung führt Vitamin D auch zu einer verstärkten Calciumresorption in Niere und Darm sowie zu einer PTH-Suppression. Empfohlen wird eine Gabe von 400-800 IE täglich. Im Falle einer Niereninsuffizienz, bei der die Vitamin D-Vorstufen nicht mehr umgewandelt werden, kann man direkt den aktiven Vitamin D-Metaboliten Calcitriol verabreichen.

2.3. Diagnostik des Knochenstoffwechsels

Gegenwärtig existieren verschiedene Methoden, mit denen man den Stoffwechsel des Knochens und seine Störungen untersuchen, diagnostizieren und kontrollieren kann. Deshalb wird diesen unterschiedlichen Verfahren ein eigenes Kapitel gewidmet. Dabei wird jedoch besonderes Augenmerk auf die diagnostischen Möglichkeiten bei Osteoporose gelegt. Die Diagnostik der Osteoporose ist ein Zusammenspiel von Anamnese, körperlicher Untersuchung, Laborwertbestimmungen, gegebenenfalls konventionellen Röntgenaufnahmen und Osteodensitometrie. Das Ziel dieser Maßnahmen ist die Erstellung eines individuellen Risikoprofils mit anschließender Therapieentscheidung [58].

Am Anfang der Diagnostik stehen selbstverständlich die Anamnese und körperliche Untersuchung des Patienten. Diffuse Schmerzen in der Wirbelsäule sowie Frakturen aus geringem Anlass können auf eine Osteoporose hinweisen. Eine druckschmerzhafte Wirbelsäule mit zunehmender Deformierung und das sogenannte „Tannenbaumphänomen“ (Hautfaltenbildung durch Rumpfverkürzung) liefern zusammen mit anthropometrischen Befunden (Körpergröße, Armspannweite, Finger-Boden-Abstand) weitere wichtige Hinweise.

2.3.1. Laboruntersuchungen

Bei den primären Formen der Osteoporose sind Laboruntersuchungen des Blutes und Urin meist unauffällig oder nur sehr gering verändert. Um jedoch die sekundären Formen

auszuschließen, wird die Abnahme eines Minimalprogramms als laborchemische Diagnostik empfohlen.

Routinelabor

Im Blut sollten ein Differentialblutbild, Calcium, Phosphat, Alkalische Phosphatase, γ -GT, Creatinin, CRP, BSG, und eine Serumelektrophorese bestimmt werden. Weiterhin wird eine Calciumbestimmung im Morgenurin oder im 24-Stunden-Urin empfohlen. Mithilfe des Differentialblutbildes erhält man einerseits Hinweise auf Zustand, Größe und Anzahl der Blutzellen (hämatologische Systemerkrankung, Myelom), auf der anderen Seite können sich Hinweise auf eine ablaufende Infektion ergeben. Zum Infektionsausschluss sowie zur Suche nach Paraproteinen dienen auch die Bestimmung von CRP, BSG und die Serumelektrophorese. Eine Osteoporose geht normalerweise nicht mit erhöhten Entzündungsparametern einher. Eine Erhöhung von Alkalischer Phosphatase und γ -GT weisen auf eine mögliche hepatobiliäre Beteiligung hin. Die Creatinin-Bestimmung dient der Untersuchung der Nierenfunktion.

Die Bestimmung von Calcium und Phosphat im Serum dient hauptsächlich dem Ausschluss von Hyper- und Hypocalciämien (primärer/sekundärer Hyperparathyreoidismus, Knochenmetastasen). Die Calciumkonzentration im Serum bei Osteoporose wird unterschiedlich beurteilt. Man fand signifikant erhöhte Calciumspiegel bei osteoporotischen Patienten, wobei die untersuchten Patienten jedoch eine frische Femurfraktur erlitten hatten [63]. Andere Autoren wiederum beschreiben normale Calciumspiegel bei Osteoporose [142], was gegenwärtig allgemeiner Consens ist. Die Calciumausscheidung im Urin hängt stark von der zugeführten Calciummenge ab. Daher eignet sich der Morgenurin nach einer fast 12-stündigen Sammelperiode über Nacht oder der 24-Stunden-Urin besser als Spontanurin zur Calciumbestimmung [14]. Insgesamt gesehen jedoch ist die Calciumkonzentration im Blut oder Urin nicht nur abhängig vom Ein- oder Abbau im Knochen, sondern vielmehr das Ergebnis eines fein abgestimmten Regelkreises der oben beschriebenen Hormone und dadurch nicht nur vom Calciumumsatz im Knochen direkt allein abhängig [154].

Bei Verdacht auf eine endokrinologische Ursache kann eine Hormonbestimmung erfolgen (TSH (Hyperthyreose), FSH (gonadale Störung), Cortisol (M.Cushing), PTH, Vitamin D).

Zum Ausschluss einer intestinalen Malabsorption kann man einen Lactose-Belastungstest, eine Dünndarmschleimhautbiopsie (Verdacht auf Zöliakie) oder auch eine Fett- und Chymotrypsinbestimmung im Stuhl (pankreatogene Maldigestion) durchführen.

Knochenspezifische Parameter

In den letzten 30 Jahren sind verschiedene biochemische Marker des Knochenstoffwechsels (Knochenmarker, „Bonemarker“) nachgewiesen und untersucht worden. Dies sind hauptsächlich Enzyme und Knochenstoffwechselprodukte, die entsprechend dem Knochenumsatz in unterschiedlicher Konzentration in Blut und Urin nachweisbar sind. Damit reflektieren sie die Dynamik des Knochenauf- und -abbaus, ohne dabei jedoch krankheitsspezifisch zu sein [58]. Die Knochencorticalis zeigt nur eine geringe Stoffwechselaktivität [24], weswegen die Bonemarker hauptsächlich den Knochenumsatzes der Spongiosa widerspiegeln (Tab 2.6).

Bonemarker	Abkürzung	Herkunft	Bestimmung
Formation			
Alkalische Phosphatase	AP	Knochen, Leber, Darm, Niere, (Plazenta)	Serum
Knochenspezifische Alkalische Phosphatase	KNAP, bAP	Osteoblast	Serum
Osteocalcin, Osteonectin, Osteopontin	OC(BGP, Gla-P), ON, OP	Osteoblast, Fibroblast, Thrombozyt Endothel	Serum
Prokollagen-I-Carboxy-terminales Propeptid	PICP	Osteoblast (Weichteile, Haut)	Serum
Prokollagen-I-Amino-terminales Propeptid	PINP	Osteoblast (Weichteile, Haut)	Serum

Resorption				
Hydroxyprolin, Hydroxylysin		OH-Pro, OH-Lys	Knochen, Knorpel, Weichteile, Haut, Blut	Urin
Crosslinks	Pyridinolin	PYD, Pyr	Knochen, Knorpel, Sehnen, Gefäße	Urin
	Desoxypyridinolin	DPD, D-Pyr	Knochen, Dentin	Urin
Crosslinkvernetztes Carboxyterminales Kollagen- Typ I-Telopeptid		CTX (Crosslaps)	Knochen, Haut	Urin
Crosslinkvernetztes Aminoternales Kollagen- Typ I-Telopeptid		NTx	Knochen, Haut	Urin
Quervernetztes Carboxyterminales Typ-I- Kollagen Telopeptid		ICTP	Knochen, Haut	Serum
Tartrat-Resistente Saure Phos- phatase		TRAP, TRSP	Knochen, Prostata, Thrombozyten, Erythrozyten, Milz	Serum
Nicht sicher zuzuordnen				
Bone Sialo Protein		BSP	Knochen, Dentin, Knorpel, Thrombozyten	Serum

Tab. 2.6 Übersicht der derzeit bekannten biochemischen Knochenmarker getrennt nach Formation und Resorption.

Unter Einsatz dieser Marker kann man den Knochenumsatz bestimmen, jedoch werden sie bisher noch nicht in der Routine eingesetzt. Sie beurteilen entweder die Syntheseleistung von

Osteoblasten/Osteoklasten durch die Bestimmung von Enzymaktivitäten oder aber sie messen Nebenprodukte des Kollagenauf- und -abbaus als Parameter des Knochenstoffwechsels.

Knochenmarker können bei der Differentialdiagnose der Osteoporose gemeinsam mit den anderen beschriebenen Methoden sehr hilfreich sein. Aufgrund des bereits aufgezeigten Uncouplings bei Osteoporose sollte immer mindestens jeweils ein Marker der Formation und Resorption bestimmt werden, da es sich ja um einen „high turnover“ oder um einen „low turnover“-Status handeln kann. In Kombination mit der Knochendichtemessung kann dann eine sinnvolle Interpretation und damit eine effektive Therapie erfolgen.

Ein weiteres Einsatzgebiet der biochemischen Knochenmarker könnte die Therapieüberwachung sowie die Vorhersage eines Therapieerfolges bei Osteoporose sein. Denkbar wäre auch die Anwendung der Knochenmarker zum Screening von Risikogruppen, zum Beispiel im Falle einer hochdosierten und längeren Cortison-Therapie, denn eine Veränderung der Knochenmarker kann bereits eintreten, wenn die Knochendichte noch nicht sichtbar vermindert ist [24]. Damit könnte eine frühe prophylaktische Therapie eingeleitet werden.

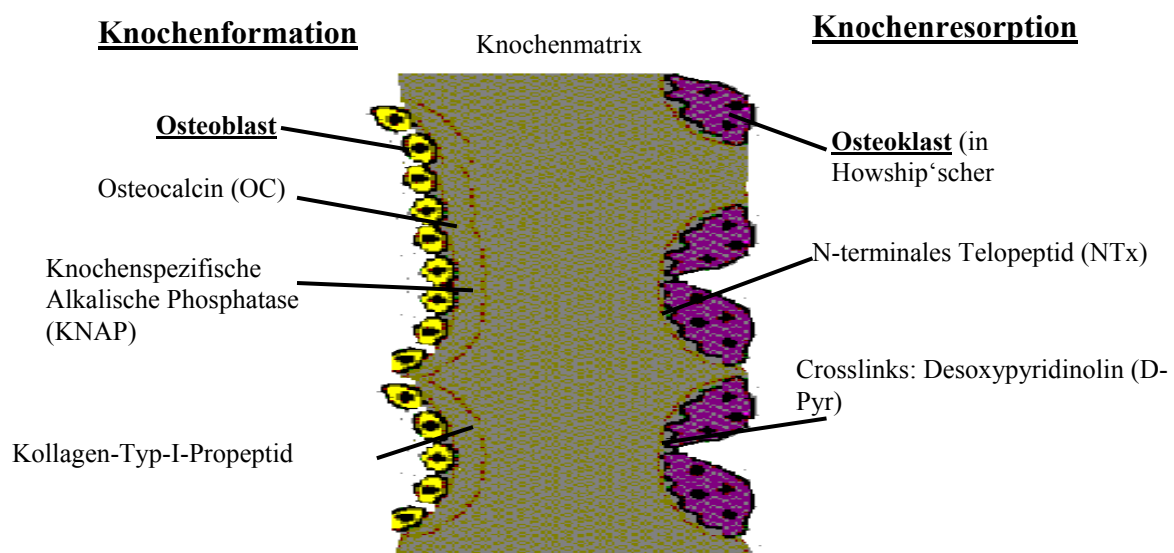


Abb 2.1 Schema zur Darstellung der Knochenformation und -resorption als parallel ablaufende Prozesse in der Knochenmatrix.

Marker der Knochenformation

Alkalische Phosphatase (AP)

Seit mehr als 50 Jahren wird das aus 507 Aminosäuren aufgebaute Enzym hinsichtlich seiner Aussagekraft auf den Knochenstoffwechsel untersucht. Die heutige Kenntnis des direkten Einflusses der AP auf die Mineralisation des neugebildeten Osteoids basiert unter anderem auf dem schon im Jahre 1923 geführten Nachweis eines erhöhten AP-Spiegels assoziiert mit einer erhöhten Osteoblastenaktivität [121].

Die menschliche DNA codiert mindestens 3 AP-Isoenzyme auf dem Chromosom Nr. 1 (Plazenta, Darm, Knochen-Leber-Niere [129]). Die im Blut messbare AP-Konzentration hat ihren Ursprung hauptsächlich in Leber und Knochen und nur zu einem geringen Teil im GI-Trakt, sodass auch eine bestehende hepatobiliäre Erkrankung, verschiedene Medikamente und auch Lebertumoren zu einem erhöhten AP-Spiegel führen können [34]. Die Bedeutung der AP während des Alterns, bei Osteoporose und auch bei Knochenfrakturen wird in der Literatur äußerst kontrovers beurteilt. Es existieren Studien, die sowohl von erhöhten als auch von unveränderten AP-Spiegeln berichten [28, 34].

Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (KNAP, bAP)

Die KNAP ist ein zellmembranständiges Ektoenzym der Osteoblasten [131]. Sie ist extrakorporal sehr instabil, weswegen nur sehr wenige Daten und Studien über diesen Marker existieren. In den letzten Jahren konnten neue laborchemische Bestimmungsmethoden (Immunoassays) entwickelt werden, um die beiden hauptsächlichsten Isoenzyme der AP aus Leber und Knochen, die ungefähr zu gleichen Anteilen im Blut zirkulieren, separat bestimmen zu können.

Die KNAP steigt signifikant mit dem Alter an [53, 77], jedoch bei Männern mehr als bei Frauen [158]. Nach der Menopause kommt es auch bei Frauen zu einer erhöhten Konzentration [124]. Die knochenspezifische AP korreliert gut mit der Knochendichte [9] und ist auch bei Osteoporose erhöht [19]. Nur relativ kurze Zeit nach Beginn einer Hormonersatztherapie findet man wieder erniedrigte Werte [130]. Ein mögliches

Einsatzgebiet der Zukunft ist die Suche nach Knochenmetastasen, denn im Blut solcher Patienten konnten erhöhte KNAP-Werte nachgewiesen werden [159].

Osteocalcin (OC)

Das Osteocalcin, auch als Bone- γ -Carboxyglutaminsäure-Protein (BGP, bone Gla-Protein) bezeichnet, ist ein single chain-Protein aus 46-50 Aminosäuren mit einem relativ kleinen Molekulargewicht von 5800 Dalton. Durch eine posttranslationale, Vitamin K-abhängige γ -Carboxylierung mit 3 Molekülen Glutaminsäure enthält es drei potente Bindungsstellen für Calcium bzw. Hydroxylapatit. Nach der Synthese, die in Osteoblasten und in ganz geringen Mengen in Odontoblasten stattfindet und durch Vitamin D stimuliert wird [35], wird es in die Knochenmatrix eingebaut, wo es fest an das Hydroxylapatit bindet. Auf diese Weise werden ca. 70% des neu-synthetisierten Osteocalcins in den Knochen eingebaut, während ca. 30% im Blut zirkulieren [35]. Dieses zirkulierende totale Osteocalcin (tOC) besteht aus mehreren Unterfraktionen [14]. Den Hauptteil bildet das oben beschriebene intakte Osteocalcin (inOC), während untercarboxyliertes Osteocalcin (ucOC) und N-terminale OC-Fragmente in geringeren Konzentrationen vorkommen. Ein Anstieg des ucOC-Spiegels ist vermutlich auch ein Marker sowohl für einen bestehenden Vitamin K-Mangel als auch für ein erhöhtes Frakturrisiko [144]. Der Einfluss von Vitamin K-Antagonisten auf die Knochendichte ist zur Zeit noch Gegenstand vieler Untersuchungen.

Osteocalcin gilt als spezifischer Marker des Knochenumbaus, solange das physiologische Coupling besteht, denn der gemessene Wert setzt sich aus neugebildeten und aus resorbiertem „alten“ Osteocalcin zusammen [24]. Liegt ein Uncoupling vor, so ist es ein Marker der Knochenformation [44, 357]. Ebenso wie die KNAP könnte auch das Osteocalcin zur Früherkennung von Knochenmetastasen eingesetzt werden. Untersuchungen an Patienten mit Prostata-Carcinom und mit metastasiertem Mamma-Carcinom erbrachten erhöhte OC-Werte [22, 141].

Osteonectin (ON), Osteopontin (OP)

So wie das Osteocalcin gehören diese beiden Substanzen auch zur Gruppe der nicht-kollagenen Matrixbestandteile. Osteonectin ist ein saures Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 30000 Dalton, das Hydroxylapatit und Kollagen in der

Knochenmatrix verbinden kann. Sein entscheidender Nachteil im Hinblick auf eine mögliche Anwendung als Knochenmarker ist, dass Osteonectin nicht nur in Osteoblasten, sondern auch in Thrombozyten, Fibroblasten und Endothelzellen vorkommt, sodass eine eindeutige Aussage über den Knochenstoffwechselstatus sehr schwierig zu treffen ist.

Osteopontin könnte auch ein Marker der Osteoblasten sein [35]. Es handelt sich hierbei um ein Protein, das Zellen und Hydroxylapatit miteinander verbinden kann [44]. Doch für einen Einsatz als Knochenmarker sind noch weitere Untersuchungen nötig, um seine genaue Funktion zu klären.

Prokollagen-I-Carboxy- und Aminoterminals Propeptid (PICP, PINP)

Zum Verständnis dieser Bonemarker soll hier kurz auf die Kollagen Typ-I-Synthese eingegangen werden. Durch intrazelluläre Vorgänge im endoplasmatischen Reticulum kommt es zur Ausbildung von α -Polypeptidsequenzen, welche als wesentliche Aminosäuren Glycin, Prolin und Hydroxyprolin enthalten. Drei solcher α -Ketten lagern sich zusammen und bilden eine α -Tripelhelix, was als Prokollagenmolekül bezeichnet wird. Dieses Prokollagen besitzt ein carboxy- und ein aminoterminals Ende, an denen die α -Ketten auseinanderweichen. Mit Hilfe von sekretorischen Vesikeln wird das Molekül nach extrazellulär transportiert, wo Prokollagenpeptidasen die beiden Enden abschneiden. Dadurch entstehen die Tropokollagenmoleküle, die sich nun zu Fibrillen und dann zu Fasern zusammenlagern. Abschließend kommt es noch zur Ausbildung von kovalenten Disulfid-Querbrücken, die der Stabilisierung der Fibrillen untereinander dienen [11].

Das PICP und PINP sind diese beiden Enden des Prokollagenmoleküls und werden als Propeptide bezeichnet. Das C-terminale Propeptid, welches mit einem Molekulargewicht von 100kD gegenüber 35kD bei PINP das größere von beiden ist, kann in Körperflüssigkeiten gut gemessen werden [148]. Da dieses Molekül äquimolar mit Kollagen nur bei der Neubildung von Knochen entsteht und nicht in den Knochen eingebaut wird, könnte es ein wertvoller Marker der Knochenformation sein [35]. Nachteil ist jedoch, dass Kollagen unter anderem auch in der Haut gebildet wird, weswegen die Propeptide kein exklusiver Marker für den Knochen sind. PINP wird über einen Scavenger-Rezeptor in die Leber aufgenommen und abgebaut, während PICP an einen Mannose-Rezeptor in der Leber bindet und der Abbau somit von der Leberfunktion abhängig ist [139].

Gegenwärtig ist die Wertigkeit von PICP umstritten. Verschiedene Autoren sehen keinen Vorteil zur KNAP oder zum Osteocalcin [14], und die gemessenen PICP-Werte korrelieren nur sehr schwach mit einer histologisch verifizierten erhöhten Knochenformation [135]. Andere Studien erbrachten eine positive Korrelation mit dem Alter und erhöhte PICP-Werte bei postmenopausalen Frauen [60, 93]. Bezüglich des PINP und seiner Wertigkeit als Knochenmarker existieren derzeit noch kontroverse Beurteilungen.

Marker der Knochenresorption

Hydroxyprolin (OH-Pro), Hydroxylysin (OH-Lys)

Prolin, Hydroxyprolin und Hydroxylysin sind Bestandteile der Kollagenpolypeptidketten, die bei der Knochenresorption freigesetzt werden. Da jedoch nur ca. 10% über die Niere ausgeschieden werden und die Leber 90% schnell abbaut, spiegeln die im Urin gemessenen Werte nur einen kleinen Teil des tatsächlichen Kollagenabbaus wider. Weiterhin kommen diese Substanzen auch im Kollagen der Haut, im Komplementfaktor C1q und in der Nahrung (Gelatine, Fleisch) vor und sind somit nicht spezifisch für Knochengewebe.

Tartrat-Resistente Saure Phosphatase (TRAP)

Von den bisher gefundenen 5 Isoenzymen der sauren Phosphatase (Knochen, Prostata, Thrombozyten, Erythrozyten, Milz), ist nur das Isoenzym 5, die Knochenphosphatase, tartrat-resistent. Sie wird im Osteoklasten synthetisiert und in die Resorptionslakune sezerniert, von wo es in die Blutbahn gelangt [24]. Verlässliche Daten bezüglich des Knochenstoffwechsels liegen jedoch nicht vor.

Crosslinks (Pyridinolin Pyr, Desoxypyridinolin D-Pyr)

Während der Reifung der Kollagenfibrillen kommt es zunehmend zur Ausbildung kovalenter Brücken zwischen den einzelnen Ketten, um die Stabilität des Kollagens zu gewährleisten. Bei genauer chemischer Untersuchung konnte die Gruppe der Hydroxypyridiniumderivate nachgewiesen werden, die als sogenannte Crosslinks das reife Kollagen festigen. Die beiden

wichtigsten Vertreter sind das Pyridinolin (Pyr) und das Desoxypyridinolin (D-Pyr). Pyr kommt hauptsächlich im Kollagengerüst von Knochen, Knorpel, Sehnen und perivaskulär vor, während D-Pyr ausschließlich in Knochen und Dentin zu finden ist [108], weswegen D-Pyr wohl noch spezifischer für Knochen sein könnte. Im Knochengewebe besteht ein Verhältnis von Pyr zu D-Pyr von 3,5:1 [148]. Beim Abbau von Knochensubstanz und damit von Kollagen werden diese Crosslinks in die Blutbahn freigesetzt, wo sie nicht weiter reduzierbar sind und auch nicht wieder für eine Kollagenneusynthese verwendet werden können. Die Ausscheidung erfolgt über die Niere, wobei ca. 40% in freier und ca. 60% in protein-gebundener Form eliminiert werden. Da der Kollagenumsatz im Knochengewebe den der anderen genannten Gewebe bei weitem übersteigt und die Crosslinks auch nicht mit der Nahrung aufgenommen werden, können sie als hochspezifische Marker der Knochenresorption betrachtet werden [46]. Zudem konnte eine hohe Korrelation zwischen Pyr und D-Pyr gezeigt werden, sodass beide Marker in etwa die gleiche Aussagekraft besitzen [14].

Unklarheit besteht jedoch noch bei der Beurteilung der freien und der gebundenen Form der Crosslinks im Urin. Obwohl eine hohe Korrelation zwischen freier Form und den Gesamt-Crosslinks im Urin besteht, sanken unter einer Bisphosphonattherapie bei Patienten mit M. Paget zwar die Gesamt-Crosslinks, die freie Form blieb jedoch unverändert [14]. Diese Beobachtung ließ Fragen über die Wertigkeit der freien Crosslinks als Bonemarker offen, die durch weitere Untersuchungen besonders zur genauen Herkunft, der chemischen Struktur und den beteiligten Stoffwechselprozessen noch beantwortet werden müssen.

Telopeptide (NTx, CTx, ICTP)

Ähnlich den Propeptiden finden sich am carboxy (CTx)- und aminoterminalen (NTx) Ende der Kollagenfibrillen sogenannte Telopeptide, die im Rahmen der extrazellulären Kollagenreifung durch die erwähnten Crosslinks stabilisiert werden. Zudem kommt es offensichtlich auch zu einer Quervernetzung zwischen den carboxy- und aminoterminalen Telopeptiden der Fibrillen, was als ICTP gemessen werden kann [14]. Während der Knochenresorption werden diese Telopeptide durch den osteoklastären Kollagenabbau freigesetzt und sind bisher hauptsächlich im Urin messbar. Eine neuere Studie belegt jedoch, dass auch NTx im Serum ein Marker der Knochenresorption ist [26]. Die zur Verfügung

stehenden Labormethoden detektieren jedoch nicht die Crosslinks, sodass die Messung der Telo peptide und nicht die der Crosslinks (D-Pyr und Pyr) im Urin gewährleistet ist. Telo peptide wurden im Gegensatz zu den Crosslinks auch im Kollagen der Haut nachgewiesen. Somit kann der dermale Kollagenabbau zu erhöhten Konzentrationen beitragen, weswegen die Wertigkeit als Knochenresorptionsmarker unterschiedlich diskutiert wird, wobei das NTx noch die größte Sensitivität zu besitzen scheint. Die Eignung von NTx und CTx als Resorptionsmarker bestätigte sich in mehreren Studien [16, 92, 54, 145], während die Potenz von ICTP als Resorptionsmarker als sehr gering eingeschätzt wird [112, 152].

Bone Sialo Protein (BSP)

Das Bone Sialo Protein ist ein Glykoprotein und bildet ca. 5-10% der nicht-kollagenen Knochenmatrix. Aufgrund seines fast ausschließlichen Vorkommens im Knochen ist seine Bedeutung als Knochenmarker wenig bestritten. Es konnte bisher jedoch keine eindeutige Zuordnung zu Resorption oder Formation gefunden werden. Der Grund dafür dürfte darin liegen, dass BSP sowohl in Osteoblasten als auch in Osteoklasten synthetisiert wird [12]. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass bei postmenopausalen Frauen eine Korrelation sowohl mit Formations- als auch mit Resorptionsmarkern gezeigt werden konnte [140]. Aus diesem Grunde ist die Durchführung weiterer Studien notwendig, um das BSP als möglichst eindeutigen Marker eines Knochenstoffwechselprozesses zu gewinnen.

2.3.2. Bildgebende Verfahren

Ähnlich den laborchemischen Untersuchungen bei Verdacht auf Osteoporose kann man auch bei der bildgebenden Diagnostik zwischen Routinemaßnahmen und knochenspezifischen Verfahren unterscheiden. In der Routine kommt hauptsächlich das konventionelle Röntgen zum Einsatz, während man mit knochenspezifischer bildgebender Diagnostik versucht, die Knochenmasse und deren Dichte so genau wie möglich zu bestimmen.

2.3.2.1. Konventionelles Röntgen

Das Standard-Wirbelsäulenröntgen (BWS und LWS in 2 Ebenen) ist als einfaches bildgebendes Verfahren nach wie vor zur Diagnose der manifesten Osteoporose von Bedeutung. Zur Früherkennung ist das konventionelle Röntgenbild allerdings nicht geeignet, da sich erst ab einem Knochendichterverlust von 30-40% eine erhöhte Strahlentransparenz ergibt.

Neben dem Nachweis bzw. Ausschluss von Wirbelkörperfrakturen, entzündlichen und tumorösen Prozessen gibt es einige Osteoporose-typische Zeichen im Röntgenbild [142].

- verminderte Schattendichte
- starke Konturierung der Rahmenfigur der Wirbelkörper
- strähnige Struktur der Wirbelkörper
- Wirbelkörperdeformierungen
- Keilwirbelbildungen, dadurch BWS-Kyphosierung
- Fischwirbelbildung durch Wirbelkörperfrakturen sowie Deck- und Grundplatteneinbrüche

2.3.2.2. Knochendichtemessung (Osteodensitometrie)

Die Osteoporose ist definitionsgemäß durch eine verminderte Knochenmasse mit gestörter Mikrostruktur gekennzeichnet. Daher wird für eine Frühdiagnose und auch zur Therapiekontrolle eine Aussage über die Dichte der Knochensubstanz dringend benötigt, die mit dem konventionellen Röntgenbild nicht oder erst im späten Stadium getroffen werden kann. Gegenwärtig existieren verschiedene Untersuchungen zur Knochendichtemessung. Prinzipiell kann man drei Methoden unterscheiden, die verglichen mit dem konventionellen Röntgen zu einer geringeren bzw. zu keiner Strahlenbelastung für den Patienten führen.

Photonenabsorptionsmessung

Hierbei erzeugt eine radioaktive Quelle einen Photonenstrahl, der bei Durchtritt durch den Knochen geschwächt wird. Durch Messung der Restaktivität können dann Rückschlüsse auf

die Knochendichte gezogen werden, die als Längenwert g/cm angegeben wird. Benutzt man hierfür nur eine Photonenquelle (Single Photon Absorptiometry SPA), so ist eine Differenzierung von umgebendem Weichteilgewebe sehr schwierig, was diese Methode auf weichteilarme Körperregionen (zum Beispiel Unterarm) begrenzt. Als Alternative können auch zwei unterschiedliche Strahlenquellen benutzt werden (Dual Photon Absorptiometry DPA), womit Knochengewebe von Weichteilen differenziert werden kann, was auch eine Messung an der Wirbelsäule zulässt. Diese beiden Methoden finden heute kaum noch Anwendung, da insbesondere auch keine Unterscheidung zwischen Corticalis und Spongiosa möglich ist.

Röntgenologische Dichtemessung

Eines der röntgenologischen Verfahren ist die Dual-(Energy)-X-Ray-Absorptiometry D(E)XA. Hierbei wird eine bestimmte Skelettregion als Fläche abgebildet und das Ergebnis als Masse pro Fläche (g/cm^2) dargestellt. Die Messungen können an der LWS, am Schenkelhals, am Ganzkörper oder auch an ganz bestimmten Körperstellen durchgeführt werden. Als Vorteile gelten bei der DEXA die Erfahrung durch große Studien, die geringe Strahlenbelastung, die hohe Verfügbarkeit der Geräte sowie die Vergleichbarkeit verschiedener Hersteller durch Kalibrierung. Die Nachteile sind die fehlende Differenzierung zwischen Corticalis und Spongiosa, die geringere Präzision sowie falsch hohe Werte durch degenerative Prozesse (Aortenverkalkung, Spondylophyten).

Eine weitere Möglichkeit der Anwendung von Röntgenstrahlen zur Knochendichtemessung ist die quantitative Computertomographie (qCT). Hierbei werden Schnittbilder der Wirbelsäule oder auch von Femur, Radius oder Tibia angefertigt (peripheres qCT). Die Aussagekraft und der prospektive Stellenwert des qCT an peripheren Messorten sind noch nicht klar definiert worden.

Die quantitative CT an der LWS dagegen gilt als der Goldstandard zur Knochendichtemessung, denn sie bietet die weitestgehenden Informationen und zudem umfangreiche Auswertungsmöglichkeiten [49]. Weiterhin eignet sie sich hervorragend zur Früherkennung von Knochensubstanzverlust [71]. Die Vorteile liegen klar darin, dass man bei dieser Untersuchung zwischen Spongiosa und Corticalis unterscheiden kann, die Präzision

recht hoch ist, man auf eine langjährige Erfahrung zurückblicken kann sowie die Möglichkeit von Verlaufskontrollen gegeben ist. Das Ergebnis wird als physikalische Dichte in Masse pro Volumen (mg/cm^3) angegeben. Bei der Messung am Patienten wird ein Phantomkörper als Referenz mitgemessen, um somit geräte- und untersucherabhängige Einflüsse zu minimieren. Die Nachteile dieses Verfahrens sind die hohen Anschaffungskosten, die geringe Verfügbarkeit und eine höhere Strahlenbelastung. Zudem ist im Falle von frakturierten Lendenwirbelkörpern eine sinnvolle Messung nicht mehr möglich [31].

Knochendichtemessung mit Ultraschall

Das dritte Prinzip beruht auf der Anwendung von Schallwellen zur quantitativen Ultraschallsonometrie (QUS). Hierbei wird die Knochendichte meistens am Os calcaneus, an den Phalangen und an der Tibia gemessen. Die Geschwindigkeit sowie die Abschwächung der Ultraschallwellen bilden die physikalische Grundlage dieser Messmethode. Das Verfahren ist jedoch noch nicht ausgereift, ohne einheitliche Standardisierung und somit qualitativ mit den bestehenden radiologischen Verfahren nicht vergleichbar. Darüber hinaus bildet allein schon die Haut eine Grenzfläche für die Schallwellen, sodass bereits hierdurch Messfehler auftreten. Zudem hat offensichtlich nicht nur die Knochendichte einen Einfluss auf das Messergebnis, sondern auch die qualitative Zusammensetzung des Knochengewebes (zum Beispiel der Mineralgehalt). Der große Vorteil ist natürlich die fehlende Strahlenbelastung, was zu einer sehr großen Akzeptanz unter der Bevölkerung führt. Weitere Pluspunkte sind die recht gute Präzision, die schnelle und flexible Einsetzbarkeit sowie die geringen Kosten.

Die Interpretation der Messweltergebnisse orientiert sich an der Osteoporose-Einteilung nach der WHO von 1994 (siehe Tab. 2.2). Um die Resultate verschiedener Untersuchungen besser miteinander vergleichen zu können, wurden der T- und der Z-Wert eingeführt. Der T-Wert gibt die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert eines Referenzkollektives geschlechtsgleicher gesunder Personen zwischen dem 25. und 40. Lebensjahr, also zur Zeit der peak bone mass, an. Ein Normalbefund liegt bei einem T-Wertes von 0 bis -1 Standardabweichungen vor. Bei einer Abweichung zwischen -1 und -2,5 spricht man von Osteopenie, weicht der T-Wert um mehr als 2,5 Standardabweichungen nach unten ab, so

liegt eine Osteoporose vor. Der Nachteil dieser Methode ist aber, dass danach mehr als 50% der über 70-jährigen osteoporotisch wären [162]. Deswegen wurde der Z-Wert eingeführt, der die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektives von alters- und geschlechtsangepassten gesunden Personen angibt.

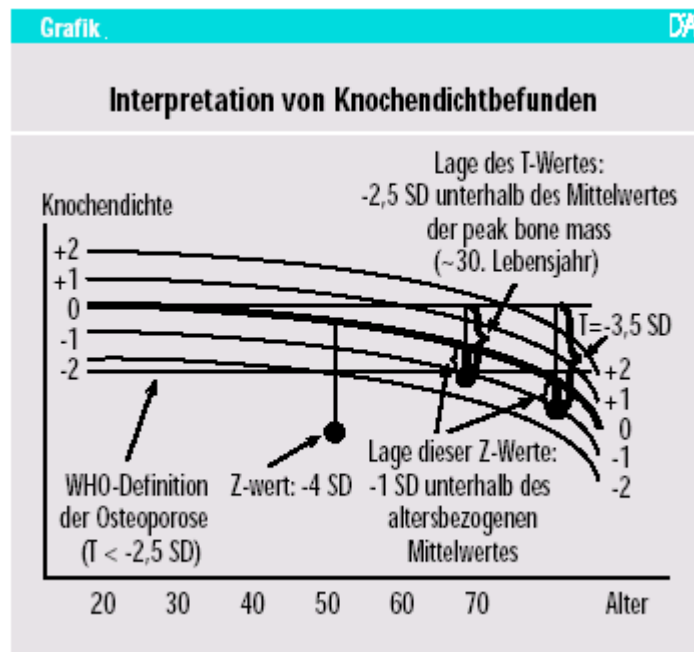


Abb. 2.2 Messwertinterpretation von Osteodensitometriebefunden (T- oder Z-Werte).
(SD=Standardabweichung. T-Wert=Abweichung des Messwertes vom Mittelwert 30jähriger, gleichgeschlechtlicher Gesunder in SD. Z-Wert=Abweichung des Messwertes vom Mittelwert gleichaltriger, gleichgeschlechtlicher Gesunder in SD. Quelle: Deutsches Ärzteblatt 41 [162].

Daraus folgt, dass eine Interpretation der Messungen entsprechend der klinischen Fragestellung vorgenommen werden muss. Der T-Wert macht eine Aussage über den Ist-Zustand des Knochens und kann zur Diagnosestellung einer Osteoporose angewendet werden. Er wird auch zur Beratung bezüglich Belastbarkeit und „knochenfreundlicher“ Lebensweise benutzt. Beim Z-Wert hingegen wird der altersphysiologische Knochenverlust nicht in die Rechnung einbezogen, weswegen sich dieser Wert zur Abschätzung des Frakturrisikos eignet. Damit kann man hieraus Schlussfolgerungen für Prophylaxe und Therapie ziehen [162]. Als möglicher Grenzwert wird ein Z-Wert von -1 SD angegeben, unter dem in Abhängigkeit von

weiteren Risikofaktoren die Einleitung einer Prophylaxe oder Therapie erwogen werden sollte [58].

2.3.3. Knochenbiopsie

Auch die Beckenkammbiopsie zur histologischen und histomorphometrischen Untersuchung des Knochengewebes hat einen hohen Stellenwert, insbesondere zur Differentialdiagnose anderer Osteopathien (z.B. bei Verdacht auf maligne Erkrankung, rheumatischer Formenkreis). Sie ermöglicht eine direkte und präzise Analyse des Knochengewebes, der Knochenstruktur, der Knochenmineralisation sowie des zellulären Knochenumbaus [122, 154]. Bei einem Verdacht auf Osteoporose sollte die Indikation zur Knochenbiopsie im Zusammenhang mit allen anderen diagnostischen Möglichkeiten gestellt werden. Es ist möglich zwischen „high“ und „low turnover“-Osteoporose zu differenzieren und auch eine eventuell bestehende Osteomalazie kann histologisch nachgewiesen werden.

Interessante Ergebnisse von Knochenbiopsien bei Osteoporose lieferte die Studie von Delling et al [33]. Hier zeigten sich Perforationen von Trabekeln der Spongiosa, die sich um das 50. Lebensjahr häuften. Diese Perforationen waren das Ergebnis einer abnormen Knochenresorption durch Osteoklasten, die anstatt der üblichen Howship'schen Lakunen ungewöhnlich tiefe Bohrzylinder erzeugten, was auf eine Fehlsteuerung der Osteoklasten bei der Osteoporose hinweisen könnte. Zudem trat eine zunehmende Verstabung der Trabekel mit konsekutiv verminderter intertrabekulärer Verbindung auf. Diese beiden Vorgänge von abnormer Resorptionstiefe und veränderter Trabekelstruktur werden als das histologische Korrelat der Osteoporose angesehen [33].

2.4. Frakturen des Knochens

2.4.1. Frakturheilung

Eine Fraktur ist eine vollständige oder unvollständige Kontinuitätsunterbrechung des Knochens unter Bildung von Fragmenten. Als Ursachen kommen eine direkte und indirekte

Gewalteinwirkung, rezidivierende Mikrotraumata („Ermüdungsfraktur“) sowie eine Vorschädigung des Knochens („pathologische Fraktur“) in Frage [112]. Wie bei jeder Verletzung versucht der Körper auch eine Knochenfraktur so schnell wie möglich zu reparieren, sodass die volle Funktionalität und Belastungsfähigkeit wieder gegeben ist. Unabdingbare Voraussetzungen zur Heilung einer Fraktur sind eine ausreichende Vaskularisierung der Weichteile und der Fragmente, Infektionsschutz sowie weitgehende mechanische Ruhe der Frakturzone. Während Mikrobewegungen im Sinne einer Unterstützung der Knochenneubildung hilfreich sind, können Makrobewegungen zu Pseudarthrosen führen.

Man unterscheidet die primäre von der sekundären Knochenheilung. Die primäre Form setzt ein, wenn die beiden Fragmentenden in nahezu optimaler anatomischer Stellung reponiert und fixiert werden können. Stehen beide Fragmente in direktem Kontakt zueinander, so erfolgt die Knochenheilung wie beim physiologischen Knochenumbau („Kontaktheilung“). Wenn kleinste Bruchspalten ($<0,4$ mm) bestehen bleiben, kommt es zunächst zur Bildung von Geflechtknochen und dann zum Umbau in Lamellenknochen („Spaltheilung“).

Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal der sekundären Frakturheilung von der primären Form ist die Ausbildung von Kallusgewebe. Wenn geringe Instabilitäten im Bruchspalt bestehen bleiben (z.B. bei Gipsbehandlung, intramedulläre Osteosynthese), so kommt es zunächst zur Ausbildung von Bindegewebskallus, der dann zu Geflechtknochen (Fixationskallus) und schließlich zum Lamellenknochen umgewandelt wird.

Beiden Formen gemeinsam sind jedoch die Reparaturmechanismen, die auf der zellulären Ebene ablaufen. Lediglich der Umfang dieser Gewebsreaktionen ist bei der primären Form etwas geringer als bei der sekundären Form. Die Reparatur der Fraktur erfolgt nach der sogenannten **ARF**-Regel [51]. Am Ort der Gewebsschädigung entsteht ein Hämatom mit nachfolgender Entzündungsreaktion. In dieser **Aktivierungsphase**, die bis zu 2 Wochen andauern kann, sezernieren besonders die Thrombozyten und Monozyten im Hämatom als erste Zellen zellwachstumsfördernde und angiogene Mediatoren, die die nächste Phase der **Resorption** schon sehr früh nach 2-3 Tagen einleiten. Gleichzeitig setzt auch das Periost Entzündungsmediatoren und proteolytische Enzyme frei [115]. Hierbei wirken die aus Monozyten gebildeten Osteoklasten als Bohrköpfe, die den Frakturspalt überqueren und somit

Knochengewebe in beiden Fragmenten resorbieren. In der anschließenden Formationsphase entsteht Knorpelgewebe, das zunächst zu Geflechtknochen und nach Wochen zu Lamellenknochen umgewandelt wird („Umwegsdifferenzierung“). Parallel dazu kleiden Osteoblasten die Bohrkanäle tapetenartig aus und bilden Osteoid, während neue Blutgefäße die Frakturzone überbrücken und den neugebildeten Knochen versorgen.

2.4.2. Die proximale Femurfraktur

Da die Fraktur des proximalen Femurs eine der typischen osteoporotischen Frakturen und zudem Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist, soll diese Frakturform hier etwas näher betrachtet werden.

2.4.2.1. Anatomie

Das Femur ist der längste Knochen des Körpers und bestimmt damit die Körperlänge. Die Region des proximalen Femurs wird in 4 Abschnitte untergliedert: Oberschenkelkopf, Oberschenkelhals, pertrochantärer und subtrochantärer Abschnitt. Die Hüftgelenkscapsel bedeckt die proximalen zwei Drittel des Schenkelhalses. Trochanter major und minor bilden mächtige Muskelapophysen, wobei ersteres eine laterale Zuggurtungsverstärkung des Hüftgelenkes bildet und zweiteres das Calcar femorale von medial abstützt (Abb. 2.3).

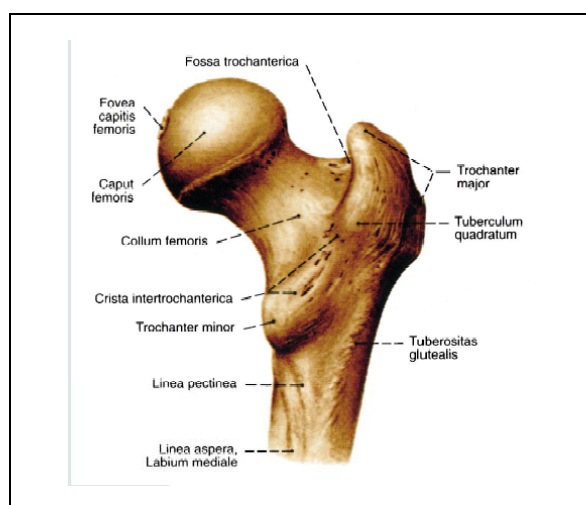


Abb. 2.3 Ansicht des proximalen Femurs von dorsal.

Quelle: Wagner/Rüter, Unfallchirurg 102 (1999) [153].

Durch den Übergang zum aufrechten Gang beim Menschen erhielt das Femur eine entscheidende Bedeutung zur Fortbewegung und zum Tragen des Körpers, weswegen es einige spezielle anatomische Besonderheiten aufweist. Der Winkel zwischen der Schenkelhalsachse und der Längsachse des Femurs (Caput-Collum-Diaphysenwinkel=CCD) beträgt normalerweise ca. 126° , bei einer Coxa valga liegt ein vergrößerter CCD-Winkel vor, bei einer Coxa vara hingegen ein kleinerer Winkel. Im Laufe der Entwicklung vom Kind zum Adulten kommt es als Ausdruck einer Adaptation an die zunehmende Druckbelastung zu einer allmählichen Varisierung dieses CCD-Winkels.

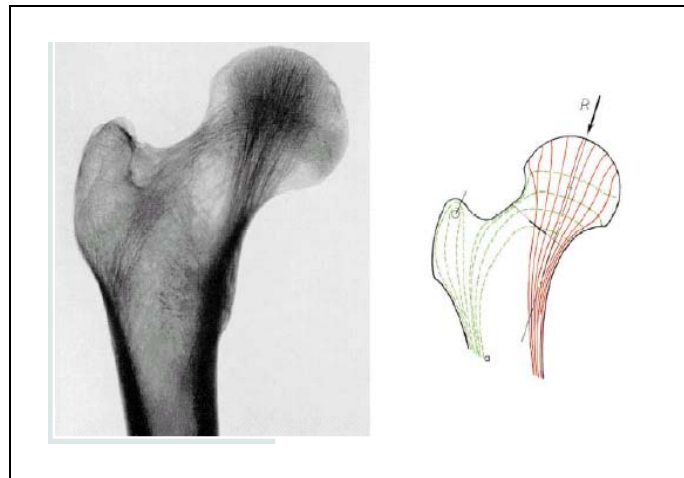


Abb 2.4 Verteilung von Zug- (lateral) und Drucktrajektoren (medial) im coxalen Femur mit Bildung des Ward'schen Dreieckes. Quelle: Beck/Rüter, Chirurg 71 (2000) [8].

Das coxale Femurende ist vor allem Druck- und Zugbelastungen ausgesetzt. Durch die schon angesprochene Ausbildung von Trajektoren der Spongiosa kommt es daher zu einer optimalen Anpassung an diese Beanspruchung. Der mediokaudale Schenkelhalsrand ist vor allem durch Druck beansprucht, wodurch die Spongiosa in Form des Calcar femorale verstärkt wird. Im laterocranialen Teil des Schenkelhalses überwiegen die Zugkräfte, was zur Ausbildung von Zugtrajektoren senkrecht zu den Drucktrajektoren führt. Diese beiden Systeme kreuzen im Femurkopf und bilden das Ward'sche Dreieck. Bei einer Coxa vara überwiegen die Zugkräfte, bei einer Coxa valga wird hauptsächlich Druck auf den Schenkelhals ausgeübt (Abb. 2.4).

Betrachtet man den Aufbau von Knochengewebe, so ist es durch seine Zusammensetzung aus Kalksalzgrundsubstanz und dazwischen eingelagerten Kollagenfaserbündeln mit stahlarmiertem Beton vergleichbar (Kompositstruktur). Die Kollagenfasern, die besonders Zugkräften standhalten müssen, erreichen aber nur ca. zwei Drittel der Leistung der Mineralanteile des Knochens, die besonders durch Druckkräfte beansprucht werden. Aus diesem Grunde treten auch am ehesten an den Stellen der Compacta Frakturen auf, die durch Zug überbeansprucht werden [11]. Daher ist die Coxa vara eher frakturgefährdet als eine Coxa valga.

Auch die Blutversorgung des proximalen Femurs stellt einen wichtigen Faktor dar, denn vor allem bei einer Schenkelhalsfraktur besteht die Gefahr einer Hüftkopfnekrose bedingt durch die kritische Blutversorgung. 3 Gefäße sind an der Blutversorgung beteiligt: die Arteria ligamenti capitis femoris, die meistens aus der Arteria obturatoria entspringt, ernährt den Femurkopf in nur geringem Ausmaß. Aus der Arteria femoralis entspringen die Arteria circumflexa femoris medialis und lateralis, die über eine Anastomose einen Gefäßring um den Schenkelhals bilden und über kleinere Äste das proximale Femur einschließlich Hüftkopf versorgen. Die Trochanter major- und minor-Region wird aus Ästen der Arteria circumflexa lateralis reichlich vaskularisiert. Bei Frakturen in diesem Bereich ist die Gefahr einer Hüftkopfnekrose praktisch nicht gegeben.

2.4.2.2. Inzidenz, Ätiologie und Risikofaktoren

Die Inzidenzraten proximaler Femurfrakturen sind im allgemeinen in Nordeuropa und den USA am höchsten und in Asien am niedrigsten [128]. Die Gesamtinzidenz in Deutschland beträgt 150/100.000. Im Jahre 1996 wurden ca. 90.000 proximale Femurfrakturen gezählt, wovon rund 50.000 den Schenkelhals betrafen. Je höher das Alter ist, desto häufiger kommt es zu trochantären Femurfrakturen [126]. Bei Patienten über 65 Jahren beträgt die Inzidenz 700/100.000 und ab 80 Jahren bis zu 1500/100.000 [8]. Pro Jahr kommt es zu einer Zunahme von 3-5% und bis zum Jahre 2030 rechnet man mit einer Steigerung von ca. 40%. Auch weltweit erwartet man ungefähr sechsmal mehr Schenkelhalsfrakturen in den nächsten 30 Jahren. Dies entspricht einer Häufigkeit von ungefähr 6,3 Millionen Frakturen [92].

Frakturen des proximalen Femurs erleiden hauptsächlich ältere Menschen mit einem Durchschnittsalter von 75 bis 82 Jahren [8]. Durch die Osteoporose sind Frauen mit rund 80%

deutlich häufiger betroffen als Männer. Bei der postmenopausalen Osteoporose überwiegt die trochantäre Femurfraktur mit ca. 2/3 die Schenkelhalsfraktur, die typische Fraktur der senilen Osteoporose Typ II ist die Wirbelkörperfraktur. Meistens reichen schon geringe Energien aus, die altersbedingt reduzierten Druck- und Zugtrajektoren zu brechen. Am häufigsten werden häusliche Stürze aus dem Stand, über die Teppichkante oder Telefonleitung, meist verbunden mit einer Drehwirkung auf das Bein, angegeben.

Das Risiko, eine Schenkelhalsfraktur zu erleiden, ist auch für betagte Menschen nicht höher als in früheren Zeiten. Da jedoch mehr Menschen ein höheres Lebensalter erreichen, nimmt die Zahl der Frakturen zu [138]. Bei einer Lebenserwartung von 80 Jahren beträgt das „lifetime“-Risiko ca. 4,6% für Frauen und 2,3% für Männer. Mit 85 Jahren beträgt es schon 8,2% und 3,7%, bei 90jährigen sogar 13,7% bzw. 6,4% [157]. Im Alter kommen meistens noch andere Begleitumstände dazu, die die Sturzneigung erhöhen. An erster Stelle stehen kardiovaskuläre Erkrankungen mit Synkopen, gefolgt von Diabetes mellitus und neurologischen Defiziten. Damit sind vor allem beeinträchtigte Hör- und Sehkraft, allgemeine Muskel- und Bindegewebebschwäche und verminderte Reaktionsfähigkeit gemeint [157]. Weiterhin wurde festgestellt, dass Patienten mit proximalen Femurfrakturen öfters in Pflegeeinrichtungen untergebracht sind, häufiger Gehhilfen benutzen und oft ist auch ihre mentale Aktivität beeinträchtigt [132].

2.4.2.3. Klassifikationen

Die Schenkelhalsfrakturen (SHF) können nach verschiedenen Gesichtspunkten eingeteilt werden. Nach der Lokalisation am Schenkelhals gibt es eine mediale, eine laterale und eine intermediäre SHF. Die mediale ist die weitaus häufigste Form (ca. 90%) und liegt immer intrakapsulär, während die sehr seltene laterale SHF extrakapsulär liegen kann. Nach dem Unfallmechanismus ist zwischen einer Abduktions- und einer Adduktionsfraktur zu unterscheiden. Die seltenere Abduktionsfraktur bietet den Vorteil, dass durch die einsetzende Valgisierung die Fraktur stabil bleiben kann und somit eine konservative Therapie möglich ist. Weitere gebräuchliche Einteilungen sind die Klassifikationen nach Pauwels, Garden und nach AO (Abb. 2.5-7).

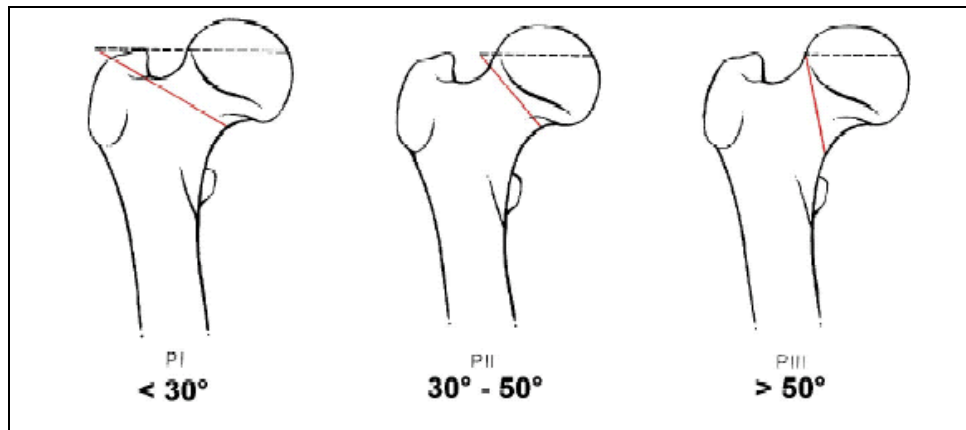


Abb. 2.5 Pauwels-Einteilung der Schenkelhalsfrakturen nach dem Winkel zwischen Frakturlinie und Horizontaler. Quelle: Beck/Rüter, Chirurg 71 (2000) [8].

Die Einteilung der Schenkelhalsfrakturen nach Garden (G) unterteilt in inkomplette, impaktierte Frakturen (G I, relative Häufigkeit 12%) und komplette Frakturen ohne Dislokation (G II, 20%), mit teilweiser (G III, 48%) oder vollständiger Dislokation (G IV, 20%) (Abb. 2.6).

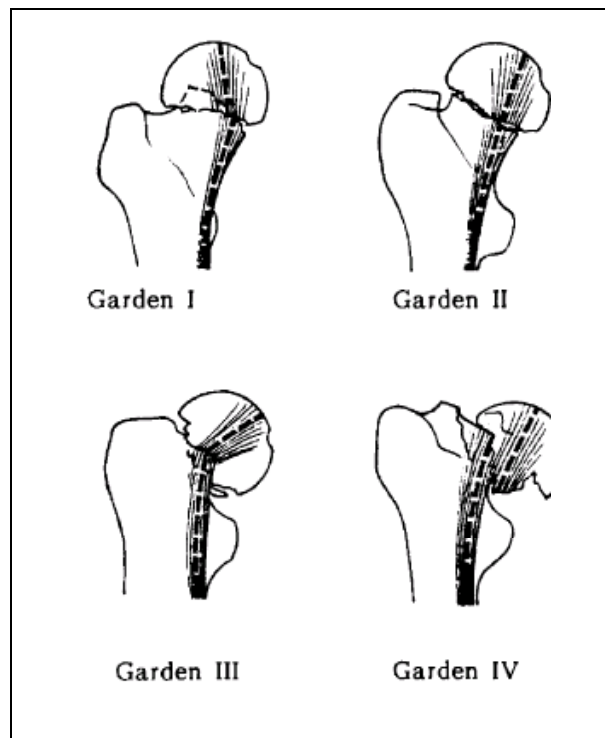


Abb. 2.6 Einteilung der Schenkelhalsfrakturen nach Garden. Quelle: Beck/Rüter, Chirurg 71 (2000) [8].

Die Region des proximalen Femurs wird nach der AO-Klassifikation mit 3.1 bezeichnet, wobei die Frakturen des Schenkelhalses in B1 bis B3 eingeteilt sind:

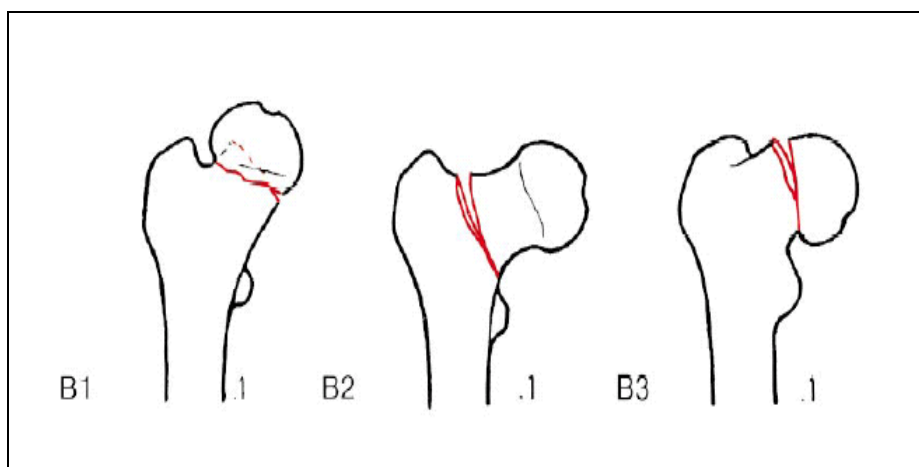


Abb. 2.7 Einteilung der Schenkelhalsfrakturen nach AO [98]. Quelle: Beck/Rüter, Chirurg 71 (2000) [8].

3.1-B1: Fraktur subcapital, impaktiert oder wenig disloziert in Abduktion

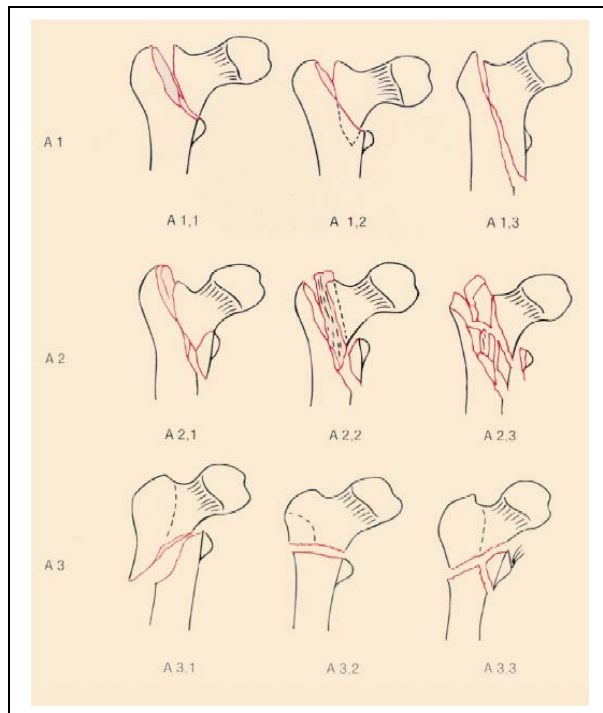
3.1-B2: Fraktur transzervikal in Adduktion

3.1-B3: Fraktur subkapital, nicht impaktiert, disloziert

Die trochantären Frakturen (per- und subtrochantär) liegen praktisch immer extraartikulär, sodass hier die Unterscheidung zwischen stabil und instabil am wichtigsten ist. Die relativ alte Einteilung nach Evans wird Schritt für Schritt von der Klassifikation der AO nach M.E. Müller abgelöst.

Grad	Beschreibung
Evans I	Nichtdisloziert
Evans II	Reponierbare Zweifragmentfraktur
Evans III	Laterale Dreifragmentfraktur
Evans IV	Mediale Dreifragmentfraktur
Evans V	Vierfragment- und Trümmerfraktur

Tab. 2.7 Einteilung der Pertrochantären Femurfrakturen nach Evans.



Nach Müller et al. werden Frakturen der Trochanterregion mit 3.1-A1-A3 bezeichnet [98]. Bei den stabilen A1-Frakturen zieht der Bruchspalt vom Trochanter major zur medialen Corticalis, die noch durch den Trochanter minor abgestützt wird. Bei A2-Frakturen finden sich mehrere Fragmente mit gleicher Bruchspaltrichtung. Bei A3-Frakturen ist zusätzlich die laterale Corticalis frakturiert oder der Bruchspalt verläuft umgekehrt von distal lateral nach proximal medial („reversed fracture“).

Abb. 2.8 Einteilung der Pertrochantären Femurfrakturen nach AO [98]. Quelle: Wagner/Rüter, Unfallchirurg 102 (1999) [153].

Subtrochantäre Frakturen (3.2 A-C) werden als Schaftfrakturen angesehen und entsprechend klassifiziert. Dabei sind A-Frakturen einfach schräg, quer oder spiralförmig, B-Frakturen keilförmig und C-Frakturen sind komplexe Trümmerbrüche. Häufig treten aber per- und subtrochantäre Frakturen kombiniert auf.

2.4.2.4. Therapie

Prinzipiell stehen für die Behandlung einer SHF drei Prinzipien zur Verfügung: die konservative Therapie, die kopferhaltende operative und der Hüftgelenkersatz durch eine Totalendoprothese (TEP). Für die Wahl der richtigen Therapie sind nicht nur die Faktoren der Fraktur selbst (Typ, Verlauf, Dislokation) wichtig, es müssen auch das biologische Alter, Vorerkrankungen sowie die Kooperationsbereitschaft des Patienten beachtet werden [8].

Eine konservative Therapie ist möglich bei stabilen impaktierten Frakturen (Pauwels I, Garden I). Bei einer Garden I-Fraktur besteht jedoch die Gefahr eines weiteren Abrutschens des Kopfes nach dorsal, sodass hier auch eine primäre Schraubenfixation indiziert sein kann

[123]. Als Hauptkomplikation unter sowohl konservativer als auch operativer Therapie gilt die Kopfnekrose, die in ca. 10 bis 20% auftritt [8].

Alle anderen Frakturen sollten operativ versorgt werden. Liegt das biologische Alter des Patienten unter 65 Jahren, so ist eine kopferhaltende Therapie anzustreben (außer bei bereits vorgeschädigtem Hüftgelenk z.B. durch Coxarthrose, rheumatoider Arthritis). Dies kann mittels 2-3 kannülierter Spongiaschrauben oder mit einer DHS erfolgen. Da die Nekroserate des Schenkelkopfes signifikant mit der Zeit seit dem Trauma ansteigt, ist eine notfallmäßige Versorgung indiziert.

Bei einem biologischen Alter über 65 Jahren ist bei allen Garden II-IV-Frakturen eine kopfersetzende Therapie indiziert, die jedoch keine Notfallindikation darstellt. Um die Immobilisation der Patienten jedoch möglichst kurz zu halten, sollte die Operation aber relativ dringlich erfolgen [17]. Zur Verfügung stehen die kopfersetzende Hemiprothese (bipolar bzw. Duokopfprothese) und die Totalendoprothese (TEP) mit gleichzeitigem Acetabulumersatz. Die durchschnittliche Verweildauer einer Prothese im Körper beträgt heute 12-15 Jahre. Eine zementierte Prothese ist postoperativ sofort belastungsstabil und sollte daher vor allem bei älteren Patienten angewendet werden. Jüngeren Patienten kann man eher eine Teilbelastung für 6-8 Wochen mit einer unzementierten Prothese zumuten. Insgesamt geht man von einer Klinikletalität von bis zu 6% und einer 1-Jahresüberlebensrate von 60% aus [91].

Die konservative Therapie von per- und subtrochantären Frakturen wird heute aufgrund der langdauernden Immobilisation mit allen Nachteilen und Komplikationen bis auf seltenste Ausnahmen kaum noch durchgeführt. Die operative Versorgung ist somit Therapie der Wahl und sollte zum frühestmöglichen Zeitpunkt, mindestens jedoch innerhalb von 24 Stunden nach Trauma erfolgen. Im Vordergrund steht dabei die achsen- und belastungsgerechte Wiederherstellung des proximalen Femurs, besonders die des Trochanter majors und des CCD-Winkels. Die zur Zeit am häufigsten angewandten Osteosyntheseprinzipien sind der Gammanagel, die Dynamische Hüftschraube (DHS) sowie der Proximale Femurnagel (PFN). Eine endoprothetische Versorgung erfolgt nur sehr selten bei bestehender Vorschädigung des Hüftgelenkes [4].

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Grundlagen der Osteoporose, biochemischen Knochenmarkern und Frakturen des proximalen Femurs beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit dem Verlauf dieser Knochenmarker während der Zeitspanne der Frakturheilung bei osteoporotischer im Vergleich zur nicht-osteoporotischen proximalen Femurfraktur.

Darüber hinaus sollte untersucht werden, inwieweit geschlechts- und operationsverfahrensabhängige Unterschiede (Hüft-Totalendoprothese, intramedulläre Verriegelungsnagelung mittels Gamma-Nagel) im Verlauf der Knochenmarker auftraten. Zusätzlich sollten die Verläufe der biochemischen Knochenmarker während der Heilung proximaler Femurfrakturen und distaler Radiusfrakturen miteinander verglichen werden.

3. MATERIAL UND METHODEN

Diese Studie entstand in Zusammenarbeit mit dem Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Ludwig-Maximilians-Universität München (Leiter: Prof. Dr. W.A. Rambeck), in dem die Laborbestimmungen der biochemischen Knochenmarker durchgeführt worden sind. Die Patientenrekrutierung, die Knochendichtemessung sowie weitere Laborbestimmungen erfolgten am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen.

3.1. Patientengut

Im Zeitraum von Dezember 1998 bis August 2000 wurden insgesamt 36 Patienten, die mit einer frischen hüftnahen Femurfraktur in die Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen aufgenommen worden waren, in diese Studie eingeschlossen. 17 Frauen und 8 Männer konnten als Kontrollpersonen ohne Fraktur gewonnen werden.

Das Einverständnis der Ethik-Kommission am Fachbereich Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität (ehemaliger Vorsitzender: Prof. Dr. E. Habermann) lag zu Beginn der Studie vor (Ethik-Kommission-Antragsnummer 49/98, Genehmigung vom 25.06.1998). Alle Probanden wurden über die Studie ordnungsgemäß und rechtskräftig aufgeklärt und unterschrieben die Einverständniserklärung. Aufgrund postoperativer Komplikationen (Infektion, Tod) mussten während des Beobachtungszeitraumes 3 Patienten ausgeschlossen werden.

Für die Aufnahme in die Studie wurden folgende Einschluss- und Ausschlusskriterien festgelegt (Tab. 3.1):

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patienten beider Geschlechter	Prämenopausale Ovariectomie
FrISChe proximale Femurfraktur (Schenkelhalsfraktur, pertrochantäre Fraktur), frISChe distale Radiusfraktur	Bekannte endokrine, knöchern-entzündliche oder tumoröse Erkrankung
Lebensalter über 54 Jahre	Hormon-, Osteoporose- oder Marcumartherapie
Patientinnen mindestens 1 Jahr postmenopausal	Fraktur innerhalb 2 Jahre vor Aufnahme in die Studie

Tab 3.1 Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien.

Um den Verlauf biochemischer Knochenmarker bei den proximalen Femurfrakturen und distalen Radiusfrakturen miteinander vergleichen zu können, wurde auf die Daten von 34 weiblichen Patienten einer weiteren Studie über distale Radiusfrakturen der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie am Klinikum der Justus-Liebig-Universität zurückgegriffen. Für diese Patienten galten die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien sowie die identischen Kriterien zur Auswahl der Kontrollpersonen.

Mit Hilfe der erforderlichen Röntgenaufnahmen (Beckenübersicht, entsprechendes Hüftgelenk in axialem Strahlengang) erfolgte die Unterscheidung zwischen Schenkelhalsfraktur (SHF) und trochantärer Femurfraktur (per-, inter- und subtrochantär). Die trochantären Frakturen wurden nach Evans und AO klassifiziert, Schenkelhalsfrakturen nach medial/lateral, Abduktion/Adduktion sowie nach Pauwels, Garden und AO (Abb. 3.1).

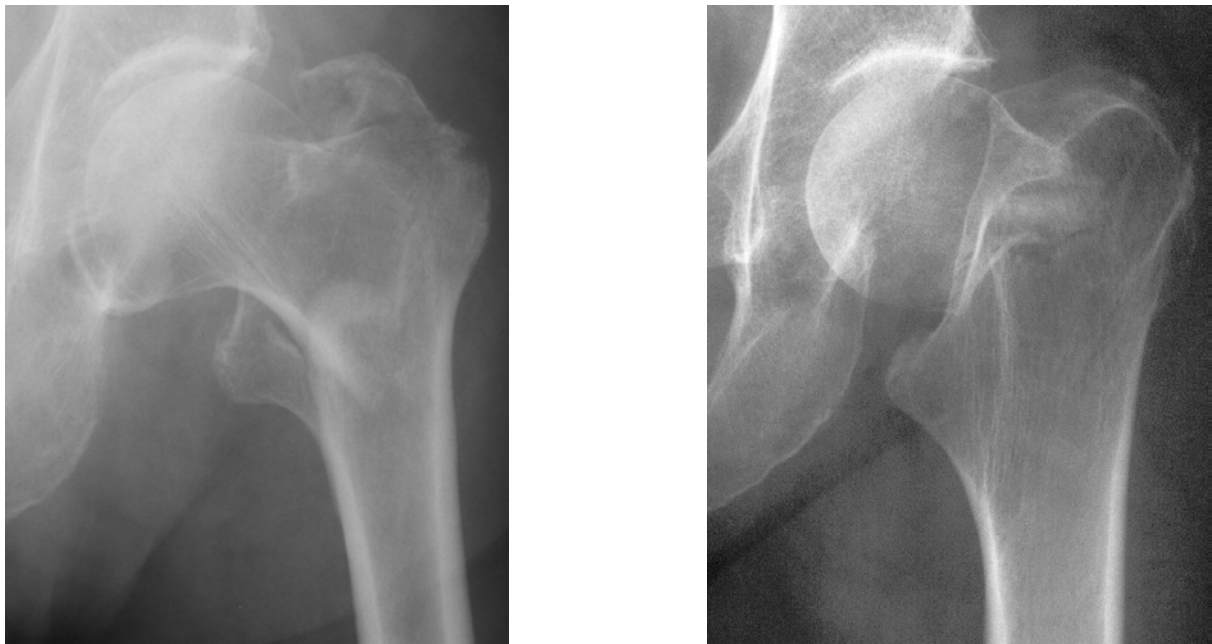


Abb. 3.1 Präoperatives Röntgenbild des linken Hüftgelenkes im antero-posterioren Strahlengang. Links: Pertrochantäre Femurfraktur Evans IV, A 2.1. Rechts: Mediale Schenkelhalsfraktur in Adduktion, Pauwels III, Garden IV, B 3.

Nach medizinischer Indikation und Dringlichkeit erfolgte dann die operative Versorgung durch ein intramedulläres Implantat (Gamma-Nagel, Firma Howmedica) oder eine Hüft-Totalendoprothese. Bei der Versorgung mit einer Totalendoprothese wurde zwischen zementierter (Firma MeBio) und unzementierter (Firma Artos) Fixation des Implantates im Knochen unterschieden. In einem Fall erfolgte die osteosynthetische Versorgung mit einer Dynamischen Kompressionsschraube, die bei der Analyse der Gruppe der intramedullären Osteosynthese zugeordnet wurde (Abb. 3.2).



Abb. 3.2 Postoperatives Röntgenbild des linken Hüftgelenkes aus Abb. 3.1 im antero-posterioren Strahlengang. Links: Operative Versorgung der pertrochantären Femurfraktur mit Gamma-Nagel. Rechts: Operative Versorgung der Schenkelhalsfraktur durch Implantation einer zementierten Hüft-Totalendoprothese.

In Abhängigkeit vom Befinden des Patienten wurde postoperativ die Knochendichte der Lendenwirbelsäule mit Hilfe der quantitativen Computertomographie gemessen und danach zwischen Patienten mit und ohne Osteoporose unterschieden. In sieben Fällen war eine qCT den Patienten entweder nicht zumutbar oder aber wurde von Seiten der Patienten abgelehnt. Zusätzlich erfolgte einmalig präoperativ und in festgelegten Abständen postoperativ eine Blut- und Uringewinnung jeweils morgens zwischen 7 und 8 Uhr in nüchternem Zustand. Bei den Kontrollpatienten wurde zweimalig Blut und Urin nüchtern zur laborchemischen Messung gewonnen.

Anhand der gewonnen Daten über Geschlecht, Knochenstatus und Frakturtyp erfolgte die Einteilung in verschiedene Gruppen (Tab. 3.2).

Gruppe	Geschlecht (Altersdurchschnitt in Jahren)	Knochenstatus	Frakturtyp
33 Hüftfraktur- Patienten	20 Frauen (75,4)	18 Osteoporose	13 PFF 5 SHF
		2 Keine Osteoporose	1 PFF 1 SHF
	13 Männer (73,5)	11 Osteoporose	6 PFF 5 SHF
		2 Keine Osteoporose	1 PFF 1 SHF
25 Kontrollpersonen	17 Frauen (66,1)	10 Osteoporose	
		7 Keine Osteoporose	
	8 Männer (61,9)	3 Osteoporose	
		5 Keine Osteoporose	
34 Radiuspatienten	34 Frauen (68,6)	27 Osteoporose	Distale Radiusfraktur
		7 Keine Osteoporose	

Tab 3.2 Gesamtübersicht über das Studienkollektiv (PFF=Petrochantäre Femur-Fraktur, SHF=Schenkelhalsfraktur).

3.2. Laborbestimmungen

Bei allen Patienten erfolgte die Blut- und Uringewinnung unmittelbar präoperativ (0. Tag) sowie am 2., 4., 10. und 14. Tag post operationem. Der Zeitraum zwischen Frakturereignis und Operationszeitpunkt wurde möglichst exakt eruiert. Bei den weiblichen Kontrollpatienten erfolgte eine Blut- und Urinabnahme zur Gewinnung der Referenzwerte und im Abstand von 6 Wochen danach eine weitere Messung zur Kontrolle der Konstanz der Werte. Da sich hierbei keine Änderung zeigte, konnten die Messungen bei den männlichen Kontrollpersonen im Abstand von 2 Wochen vorgenommen werden. Die Blutentnahmen führten wir jeweils frühmorgens zwischen 7 und 8 Uhr in nüchternem Zustand durch. Um weitgehend vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, kam nur der 1. Morgenurin zur Analyse. Für 10 Minuten wurde das Blut in Serumröhrchen bei 5000 U/min zentrifugiert, das Serum abpipettiert und innerhalb von längstens 30 Minuten im Tiefkühlschrank bei -70°C bis zur Analyse gelagert.

Der Urin wurde sofort lichtgeschützt bei ebenfalls -70°C bis zur Messung aufbewahrt. Die tiefgefrorenen Serum- und Urinproben wurden in ausreichend Trockeneis gelagert per Express-Paketdienst nach München zur Analyse verschickt, sodass die Kühlkette nie unterbrochen wurde. Die Proben für die Laborbestimmungen gelangten in den kliniküblichen Serum-, EDTA-, Natrium-Heparin- und Urinröhrchen innerhalb einer Stunde zur Analyse. Bei allen Messungen war gewährleistet, dass weder die Gruppenzugehörigkeit noch andere Daten der Patienten bekannt waren und somit die Bestimmungen unbeeinflusst blieben. Weiterhin wurden alle Messungen als Doppelbestimmungen durchgeführt.

Die Bestimmungen von PICP, OC, NTx, Pyr, D-Pyr und die Urin-Untersuchung erfolgten im Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Ludwig-Maximilians-Universität München (Leiter: Prof. Dr. W.A. Rambeck). Bei allen photometrischen Messungen in München kam das Plattenphotometer Easy Reader EAR 400, SLT-Labinstruments, Crailsheim zum Einsatz. Alle weiteren Laborbestimmungen wurden im Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen (Direktor: Prof. Dr. Dr. Katz) durchgeführt.

	Parameter	Abkürzung
Hauptparameter	Formationsmarker (Serum)	AP, KNAP PICP inOC, ucOC
	Resorptionsmarker (Urin)	NTx Pyr, D-Pyr
Nebenparameter	Calcium, Phosphat, Creatinin (Serum + Urin)	Ca, P, Crea
Sicherheitsparameter	Blutbild, Natrium, Kalium, C-reaktives Protein, Urin-Schnelltest	BB, Na, K, CRP

Tab 3.3 Übersicht über Haupt-, Neben- und Sicherheitsparameter.

Dieser wissenschaftlichen Arbeit liegen die Untersuchung und Auswertung der Resorptionsmarker Pyridinolin (Pyr), Desoxypyridinolin (D-Pyr) und N-terminales Telopeptid (NTx) im Urin bei proximalen Femurfrakturen zugrunde. Als Nebenparameter wurden Calcium, Phosphat und Creatinin im Serum und Urin gemessen. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung eines kleinen Blutbildes, Natrium, Kalium, CRP und ein Urin-Schnelltest als Sicherheitsparameter.

Die Formationsmarker wurden in einer weiteren Arbeit untersucht und diskutiert [62].

3.2.1. Bestimmung der Hauptparameter (Resorptionsmarker)

NTx – Aminoterminals Telopeptid

NTx im Urin wurde mit dem Assay „Osteomark“ der Firma Ostex International, Seattle, USA (Produktnummer 9006) quantitativ bestimmt. Dabei handelt es sich um einen Enzym-Immunoassay auf ELISA-Basis mit kompetitiver Inhibition. Auf der Mikrotiterplatte sind NTx-Moleküle gebunden, die mit den NTx-Molekülen der zugegeben Probe um die ebenfalls zugegeben monoklonalen Maus-NTx-Antikörper konkurrieren. An diese Antikörper ist das Enzym Meerrettichperoxidase gebunden, welches nach einem Waschschrift mit der

Chromoreagenz von 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin zu Dimethylsulfoxid reagierte. Nach Zugabe von Schwefelsäure als Stopplösung wurde die Extinktion bei einer Wellenlänge von 450 nm im Photometer gemessen, wobei die optische Dichte direkt proportional zur NTx-Konzentration im Urin ist. Durch die Verwendung des 1. Morgenurins mussten die erhaltenen Messwerte auf den Creatiningehalt der Urinproben korrigiert werden. Die Analyse kann durch Verunreinigungen (E.coli, C.albicans), durch Albumin, Bilirubin, Glucose, Vitamin C oder durch hämolytischen Urin gestört werden.

Normbereich: 5-72 nmol/mmol Crea.

Crosslinks: Pyridinolin (Pyr) und Desoxypyridinolin (D-Pyr)

Die Detektion von Pyr und D-Pyr erfolgt nach saurer Hydrolyse und Vorreinigung über eine Cellulosechromatographiesäule mittels Eigenfluoreszenz in einer HPLC-Anlage.

Reagenzien und Material

1-Butanol für die Chromatographie, Merck-Nr. 101988

Acetonitril „gradient grade“ für die Chromatographie, Merck-Nr. 100030

Essigsäure 100% pro analysi, Merck-Nr. 100063

Fibrous Cellulose Powder CF 1, Whatman International Ltd., Maidstone England

Heptafluorobutyricacid (HFBA), Sigma Chemical Co., Katalog-Nr. 46H3498

Reinstwasser für die Chromatographie (Anlage Seralpur delta, Seral Reinstwasser-Systeme)

Salzsäure rauchend, 37% reinst, Merck-Nr. 100314

Pyridinolin- und Desoxypyridinolinkalibrator, PYD/DPD-HPLC-Calibrator, Metra Biosystems Inc., Mountain View, USA

Poly-Prep® Chromatography Columns (0,8x4 cm), Bio-Rad Laboratories

HPLC-Anlage: Computer Pentium 90, 128 MB RAM mit Software Shimadzu „Class VP“

Fluoreszenzdetektor Shimadzu RF-551 S Spectrofluorometric Detector

Pumpe und Steuergerät Waters 510 Solvent Delivery Systems und Waters

Automated Gradient Controller, Waters Millipore S.A.

Autosampler Shimadzu SIL-10 AD, gekühlt

Chromatographiesäule Spherisorb ODS-2-C18-2 (5µ) 250x4 mit Vorsäule,

Sph ODS-2,5µ 3000-10, Latek Labortechnik-Geräte GmbH, Eppelheim

Vakuumentrifuge speed vac concentrator, Bachofer Laboratoriumsgeräte,

Reutlingen

Tischkühlzentrifuge 301 K, SIGMA, Osterode am Harz
Trockenschrank Tv 50u, Memmert, Schwabach

Bestimmung

Zur Vorbereitung wurde Cellulose in einem 20fachen Volumen eines Lösungsgemisches aus Butanol, Eisessig und Reinstwasser (Verhältnis 4:1:1) suspendiert und mindestens 2-4 Stunden zur Quellung gerührt. Danach wurden die Chromatographiesäulen mit 8 ml der gequollenen Cellulose beschickt und fünfmal mit je 5 ml des Lösungsmittelgemisches gewaschen. Dann wurden weitere 5 ml des Gemisches aufgetragen und die Säulen 60-90 Minuten verschlossen stehen gelassen, damit sich die Cellulose möglichst gleichmäßig absetzen konnte. Danach wurden die Säulen nochmals mit 5 ml des Lösungsmittelgemisches äquilibriert.

Zum Aufschluss der Probe wurden 0,5 ml Urin und 0,5 ml Aqua dest. mit 1 ml 37%iger Salzsäure versetzt und 24 Stunden im Trockenschrank bei 110°C sauer hydrolysiert. Danach wurden die Proben 10 Minuten bei 3500 U/min zentrifugiert, 1 ml Überstand wurde entnommen und quantitativ auf die Cellulosesäulen überführt. Anschließend wurden die Cellulosesäulen viermal mit je 5 ml des Lösungsmittelgemisches gewaschen, wodurch die meisten störenden Aminosäuren, Salze und Chromogene entfernt wurden. Die Elution von Pyr und D-Pyr erfolgte mit 2x2 ml Reinstwasser. Nach Abpipettieren der überständigen Butanol-Phase wurde die wässrige Phase in einer Vakuumzentrifuge bis zur Trocknung eingedampft. Beim Abpipettieren wurde darauf geachtet, dass die direkt unter der Lösungsmittelschicht liegende Pyr- und D-Pyr-haltige Schicht vollständig erhalten blieb.

Zur Detektion mittels HPLC wurden die eingedampften Proben in 100µl 1%-iger HFBA-Lösung aufgenommen und davon 90µl auf die Trennsäule aufgetragen. Die mobile Phase bestand aus 85% Reinstwasser, 15% Acetonitril und 0,01 mol HFBA. Bei einer konstanten Temperatur von 8°C wurde der pH-Wert von 1,9 mit NaOH bzw HFBA-Lösung eingestellt, die Flußrate der HPLC-Anlage betrug 0,8 ml/min. Die Messung erfolgte bei einer Extension von 295 nm und Emission von 400 nm.

Da dieser Assay eigens im Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Ludwig-Maximilians-Universität München (Leiter: Prof. Dr. W.A. Rambeck) entwickelt worden ist, existieren derzeit noch keine allgemein gültigen Normwerte.

3.2.2. Bestimmung der Nebenparameter

Calcium

Sowohl im Serum als auch im Urin wurde Calcium mit den Test „Calcium“ (Best.-Nr. 1730240, Boehringer Mannheim Systems, Mannheim) für das Gerät BM/Hitachi 917 bestimmt. Calcium bildet in alkalischer Lösung mit zugegebenem o-Kresophtalein einen violetten Komplex, dessen Farbintensität direkt proportional zur Calciumkonzentration ist und bei einer Wellenlänge von 546 nm spektralphotometrisch erfasst werden kann.

Normbereich: Serum 2,2-2,6 mmol/l; Urin 2,0-2,8 mmol/l.

Phosphat

Phosphat im Serum und Urin wurde mit dem Test „Anorganischer Phosphor“ (Art. Nr. 1730347 Boehringer Mannheim Systems, Mannheim) für BM/Hitach 917 bestimmt. In schwefelsaurer Lösung bildet Anorganisches Phosphat mit zugegebenen Ammoniummolybdat einen Komplex, der im ultravioletten Licht bei 340 nm photometrisch gemessen wurde.

Normbereich: Serum 0,84-1,45 mmol/l; Urin 4-36 mmol/l.

Creatinin

Creatinin in Serum und Urin wurde sowohl in Gießen als auch in München bestimmt. Dabei kam jeweils die Methode nach Jaffé zur Anwendung, bei der alkalische Pikrinsäure mit Creatinin unter Bildung eines Farbkomplexes reagiert, dessen optische Dichte photometrisch bestimmt wurde. In München kam der Test „Kreatinin“ (Art. Nr. MB009; DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim) und in Gießen der Test „HiCo Creatinin“ (Art. Nr. 17330304; Boehringer Mannheim Systems, Mannheim) für BM/Hitach 917 zur Anwendung.

Normbereich: <1,1 mg/dl bzw. <97 µmol/l.

3.2.3. Bestimmung der Sicherheitsparameter

Die Bestimmung der Parameter Kleines Blutbild, Natrium, Kalium und C-reaktives Protein (CRP) erfolgte im Zentrallabor am Universitätsklinikum Gießen mit den routinemäßigen Standardverfahren und mit Hilfe der dafür vorgegeben Normwerte.

Zur Feststellung von Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin, Protein und Nitrit im Urin kam in München der Uriscan-Urinteststreifen der Firma Yeongdong Pharmaceutical Corp., Seoul, Korea, Vertrieb HLZ Logistik GmbH, Gallin, Deutschland zur Anwendung. Nach Aufschütteln des aufgetauten Urins wurde der Teststreifen eine Sekunde lang in den Urin eingetaucht, überschüssiger Urin am Gefäßrand abgestreift, der Streifen auf Zellstoff waagerecht abgelegt und nach 60 Sekunden war das Ergebnis ablesbar.

3.3. Osteodensitometrie

Die Diagnostik der Osteoporose erfolgte bei 26 Patienten durch die Messung der Knochendichte der Lendenwirbelsäule mittels quantitativer Computertomographie (qCT) (Abb 3.3). Die restlichen Patienten lehnten entweder eine CT-Untersuchung ab oder aber sie war im aktuellen Zustand des Patienten nicht zumutbar. In diesen Fällen erfolgte eine Abschätzung der Knochendichte mittels konventioneller Röntgenaufnahmen.

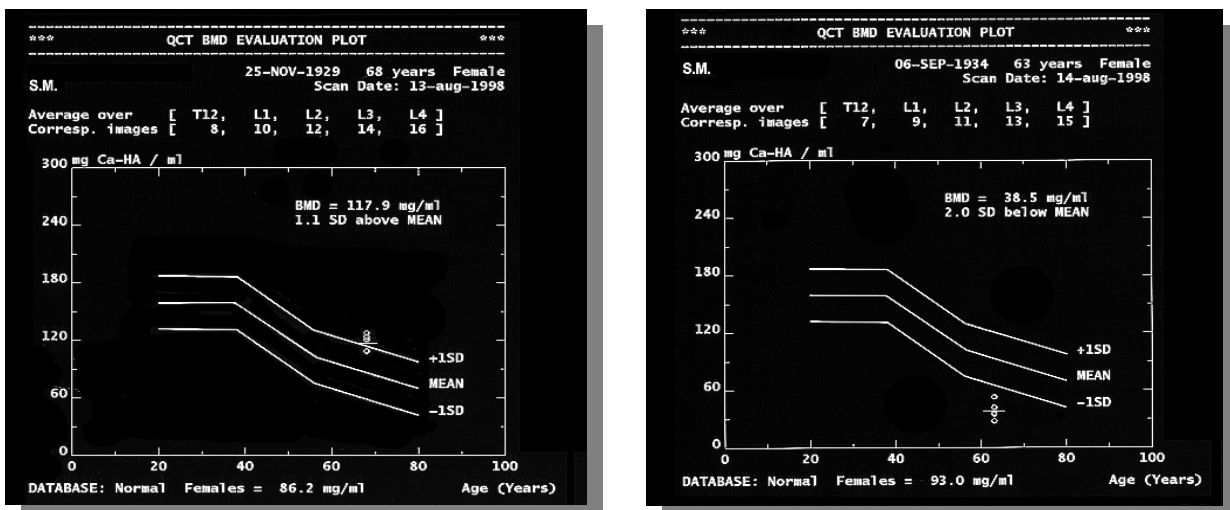


Abb. 3.3 Graphische Auswertung der Knochendichtemessung mit qCT. Links: Patient ohne Osteoporose (BMD=117,9 mg/ml). Rechts: mit Osteoporose (BMD=38,5mg/ml).

Die Untersuchung wurde am Gerät SOMATOM +4 der Firma SIEMENS in der Abteilung für Diagnostische Radiologie am Klinikum der Justus-Liebig-Universität (Direktor: Prof. Dr. Rau) durchgeführt. Parallel zur Messung am Patienten erfolgte die Dichtemessung eines Referenzphantoms, das aus wasseräquivalentem und knochenäquivalentem Kunststoff bestand. Nach exakter Rückenlagerung des Patienten war zuerst die Aufnahme eines lateralen Topogramms der BWS/LWS notwendig. Damit konnten die Messebenen der Wirbelkörper BWK 12 - LWK 5 festgelegt werden. Dabei war es möglich, die Auswertregion (Region Of Interest=ROI) im Wirbelkörperquerschnitt selektiv für Spongiosa und Corticalis zu determinieren. Nach der Messung aller Wirbelkörper mit einer Schichtdicke von 8-10 mm wurde der Mittelwert aller Dichtewert als Ergebnis berechnet. Der Grenz-T-Wert zur Diagnose einer Osteoporose ($< -2,5$ Standardabweichungen gemäß WHO 1994 [155]) entsprach einer Knochendichte von 89,8 mg Hydroxylapatit/ml Knochen (Abb 3.1). Die Strahlenbelastung eines Untersuchungsvorganges betrug ca. 60 μ Sv mit einer Genauigkeit von 5-10% und einer Reproduzierbarkeit von ca. 1-3%.

3.4. Statistische Auswertung

Es handelt sich hierbei um eine explorative Studie, bei der die Datenerfassung tabellarisch mittels Microsoft®EXCEL 2000 erfolgte. Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS für Windows Version 6.1.3 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) vorgenommen. Zum Testen von Unterschiedshypothesen zwischen den einzelnen Gruppen kam der U-Test von Mann-Whitney [88] für nicht-normalverteilte, unabhängige Stichproben zur Anwendung. Die Beschreibung des Verlaufes der Bonemarker erfolgte mittels zweifacher Varianzanalyse mit Messwiederholungen. Hierbei wurden Gruppenunterschiede, zeitliche Unterschiede und eine mögliche Zeit-Gruppen-Interaktion ausgewertet. Die bivariate Korrelation verschiedener biochemischer Knochenmarker untereinander sowie anderer Parameter wurde mit dem Pearson'schen Korrelationskoeffizienten R ausgedrückt. Als Signifikanzniveau wurde der Wert $p=0,05$ festgelegt.

Die statistischen Betrachtungen und Auswertungen erfolgten zusammen mit dem Institut für Medizinische Informatik des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen (Direktor: Prof. Dr. J. Dudeck) unter Mitarbeit von Herrn W. Pabst.

4. ERGEBNISSE

4.1. Patientenverteilung und allgemeine Daten

Insgesamt wurden 36 Patienten mit einer proximalen Femurfraktur in diese Studie aufgenommen, wovon jedoch 3 Patienten im Laufe der Untersuchung ausgeschlossen werden mussten (1 Todesfall, 2 akute postoperative Infektionen). 17 Frauen und 8 Männer nahmen als Kontrollpersonen ohne Fraktur an dieser Studie teil. Zusätzlich flossen die Daten von 34 Frauen mit einer distalen Radiusfraktur als eine weitere Vergleichsgruppe mit in die Auswertung ein. Bezüglich des Alters traten zwischen den zu vergleichenden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Mit Hilfe der quantitativen Computertomographie wurde die Knochendichte der Lendenwirbelsäule (LWK 1 – 5) in allen Gruppen bestimmt. Fünf weibliche und zwei männliche Patienten mit proximaler Femurfraktur lehnten die Durchführung der qCT ab. Als Gründe wurden postoperative Schmerzen, noch eingeschränkter Allgemeinzustand sowie mangelndes subjektives Wohlbefinden angegeben. In diesen Fällen erfolgte die Einteilung in osteoporotisch und nicht-osteoporotisch anhand der konventionellen Röntgenbilder. Bezüglich der Knochendichte bestand lediglich zwischen männlichen Patienten mit proximaler Femurfraktur und männlichen Kontrollpersonen ein leicht signifikanter Unterschied ($p=0,02$), zwischen den anderen Gruppen war kein signifikanter Unterschied feststellbar.

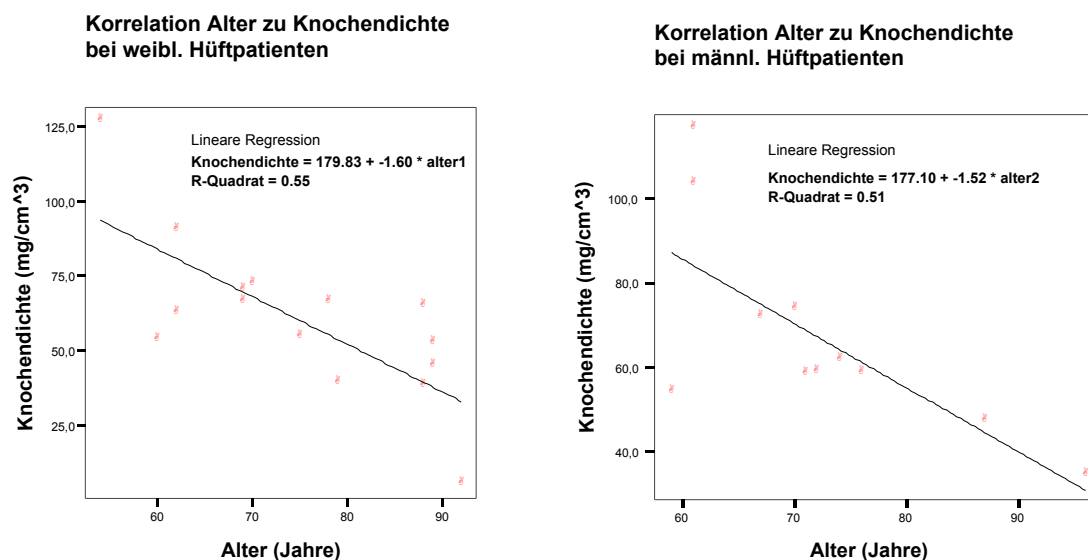
Die folgende Tabelle 4.1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Gruppen.

Alter (Jahre)	Prox. Femurfraktu rweiblich	Prox. Femurfraktu rmännlich	Kontrollen weiblich	Kontrollen männlich	Radiusfraktur weiblich
Mittelwert	75,4	73,5	66,1	61,9	68,6
Min./Max.	54/92	59/96	59/77	55/69	54/77
SD	10,7	10,8	5,85	4,91	6,78
n	20	13	17	8	34

Knochendichte BMD (mg/cm ³)	Prox. Femurfraktu rweiblich	Prox. Femurfraktu rmännlich	Kontrollen weiblich	Kontrollen männlich	Radiusfraktur weiblich
Mittelwert	60,13	67,11	83,55	96,8	64,04
SD	26,7	23,9	18,94	27,83	23,85
n	15	11	17	8	34

Tab 4.1 Übersicht über das Patientenkollektiv mit Alter und Knochendichte (Patienten mit einem BMD <89,8mg/cm³ galten als osteoporotisch).

Um den Zusammenhang zwischen Alter und Knochendichte zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse dieser beiden Variablen durchgeführt. Ein signifikanter Zusammenhang ergab sich in den beiden Frakturgruppen. Die folgende Abbildung 4.1 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen Lebensalter und Knochendichte (BMD).



($r = -0,74$; $p=0,002$; $n=15$)

($r = -0,72$; $p=0,01$, $n=11$)

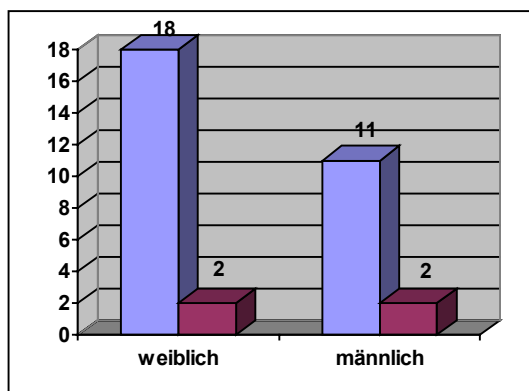
Abb. 4.1 Korrelation von Alter und Knochendichte bei weiblichen (links) und männlichen (rechts) Patienten mit proximaler Femurfraktur.

4.2. Häufigkeitsverteilung der Osteoporose und Frakturtypen

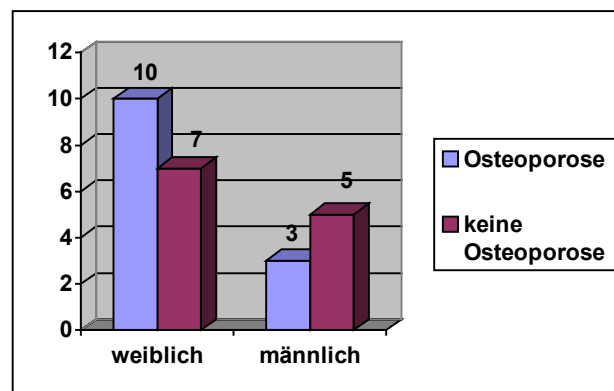
Betrachtet man die Geschlechterverteilung der Patienten mit hüftgelenksnaher Fraktur, so wird ein Überwiegen der weiblichen Patienten deutlich, deren Anteil 61% (20 Frauen) betrug, während sich der Anteil männlicher Patienten auf 39% (13 Männer) belief.

Bei beiden Geschlechtern überwogen die Patienten mit Osteoporose: 18 von 20 Frauen (90%) sowie 11 der 13 Männer (85%) wurden mit Hilfe des T-Wertes (Abweichung vom Mittelwert eines jungen gleichgeschlechtlichen gesunden Vergleichskollektivs in SD) als osteoporotisch eingestuft. Damit waren insgesamt 29 der 33 Patienten osteoporotisch (88%), während nur 4 Patienten (12%) nicht von Osteoporose betroffen waren (siehe Abb. 4.2).

Unter den weiblichen Kontrollen machte der Anteil der osteoporotischen Frauen 59% aus (10 von 17 Fällen), bei den männlichen Kontrollen betrug dieser Anteil 38% (3 von 8 Fällen) (siehe Abb. 4.3).



(n=33)



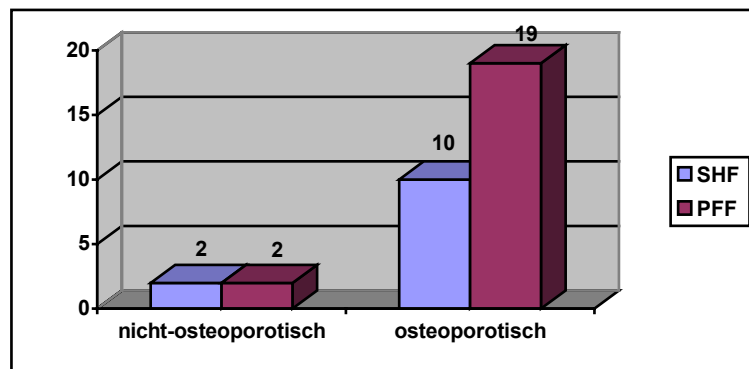
(n=25)

Abb. 4.2 Häufigkeitsverteilung der Osteoporose bei Patienten mit proximaler Femurfraktur getrennt nach Geschlecht.

Abb. 4.3 Häufigkeitsverteilung der Osteoporose bei Kontrollpersonen getrennt nach Geschlecht.

Weiterhin wurde die Häufigkeit und Verteilung der verschiedenen Frakturtypen genauer analysiert. Insgesamt überwogen die pertrochantären Femurfrakturen mit 64% (21 von 33) die Schenkelhalsfrakturen mit 36% (12 von 33). Alle pertrochantären Frakturen wurden bis auf eine Ausnahme (Dynamische Hüftschraube) mit einem Gamma-Nagel, die Schenkelhalsfrakturen mittels Totalendoprothese operativ versorgt.

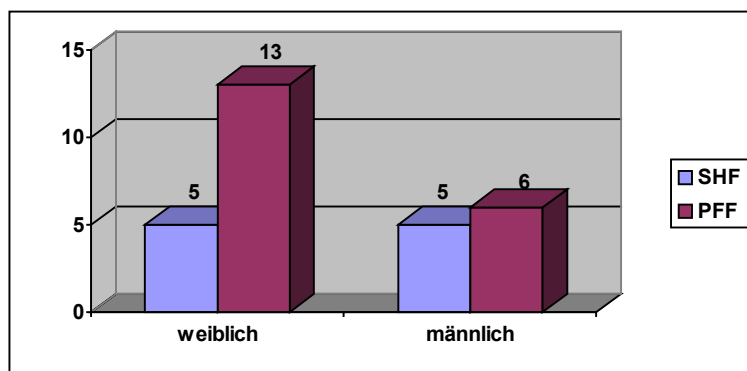
Bezogen auf das Vorhandensein der Osteoporose ergaben sich folgende Frakturverteilungen: bei Patienten mit Osteoporose überwogen die pertrochantären Frakturen mit 66% (19 von 29), während die Schenkelhalsfrakturen einen Anteil von 34% (10 von 29) ausmachten. Bei Patienten ohne Osteoporose herrschte ein ausgewogenes Verhältnis von pertrochantärer Femurfraktur zu Schenkelhalsfraktur (Abb 4.4).



(n=33)

Abb. 4.4 Häufigkeit der Frakturtypen bezogen auf die Inzidenz von Osteoporose.

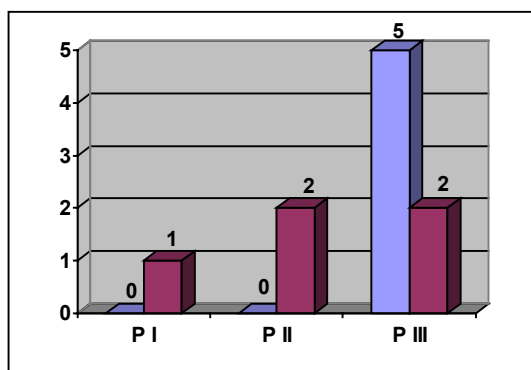
Untersucht man die Frakturhäufigkeit getrennt nach Geschlecht, so kam bei den osteoporotischen Frauen die pertrochantäre Femurfraktur mehr als doppelt so häufig vor als eine Schenkelhalsfraktur, während bei den Männern fast ein 1:1-Verhältnis bestand (Abb. 4.5).



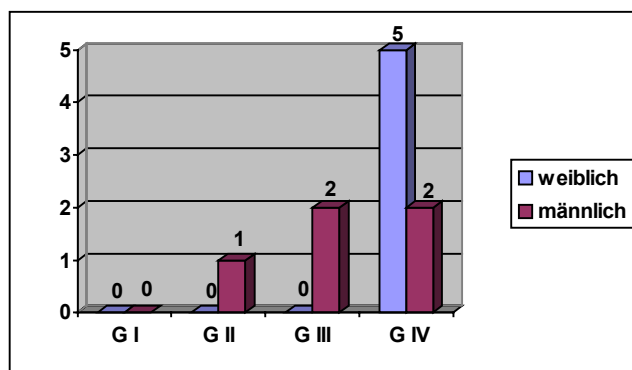
(n=29)

Abb. 4.5 Häufigkeit der Frakturtypen bei Osteoporosepatienten getrennt nach Geschlecht.

Bei Betrachtung der verschiedenen Frakturklassifikationen für Schenkelhalsfrakturen (SHF) mit osteoporotischer Genese bestimmt ein Überwiegen von schwereren Frakturen (P3; G4; B3) das Bild. Dabei fällt auf, dass alle Frauen mit SHF höhergradige Verletzungen aufweisen, während die männlichen Patienten in allen Schweregraden vertreten sind. Eine schwache Signifikanz für diesen Unterschied besteht für die Einteilungen nach Pauwels ($p=0,05$) und Garden ($p=0,05$) (Abb. 4.6-8).



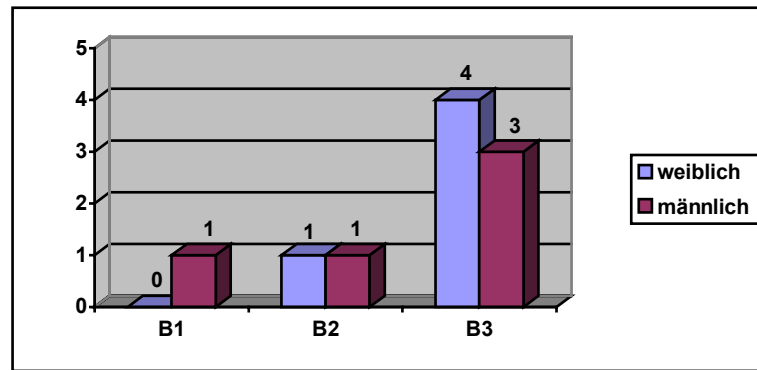
(p=0,05; n=10)



(p=0,05; n=10)

Abb. 4.6 Häufigkeitsverteilung von SHF getrennt nach Geschlecht (nach Garden).

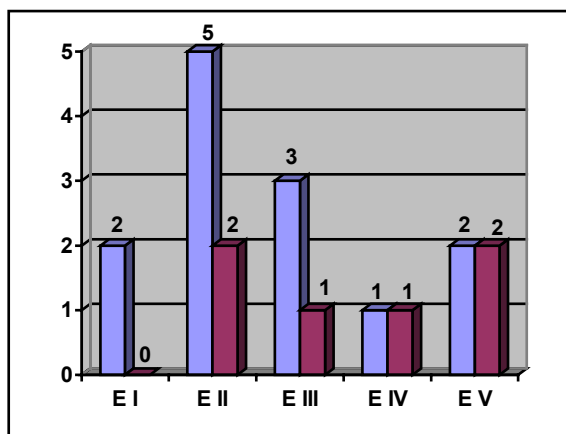
Abb. 4.7 Häufigkeitsverteilung von SHF getrennt nach Geschlecht (nach Pauwels).



(p=0,81; n=10)

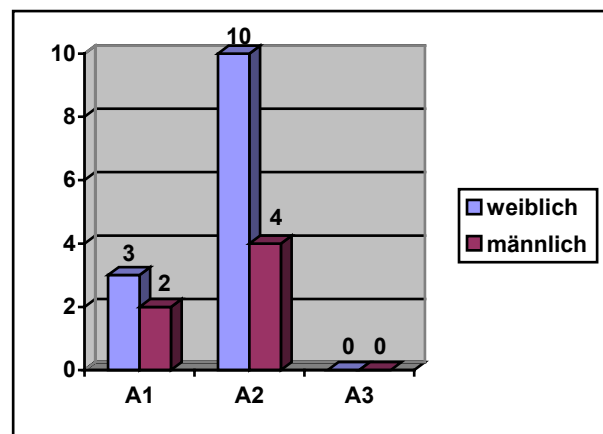
Abb. 4.8 Häufigkeitsverteilung von SHF getrennt nach Geschlecht (nach AO).

Im Gegensatz zur Schenkelhalsfraktur erkennt man bei den pertrochantären Frakturen mit einer osteoporotischer Genese eine breite Verteilung über alle Schweregrade sowohl nach Evans als auch nach der AO-Klassifikation. Weiterhin zeigt sich, dass Frauen und Männer mit PFF in nahezu allen Schweregraden vertreten sind (Abb 4.9-10). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern findet sich dementsprechend bei diesen Einteilungen nicht.



(p=0,24; n=19)

Abb. 4.9 Häufigkeitsverteilung von PFF getrennt nach Geschlecht (nach AO).



(p=0,77; n=19)

Abb. 4.10 Häufigkeitsverteilung von PFF getrennt nach Geschlecht (nach Evans).

4.3. Betrachtung der biochemischen Resorptionsmarker

4.3.1. Verlauf der Bonemarker im Überblick

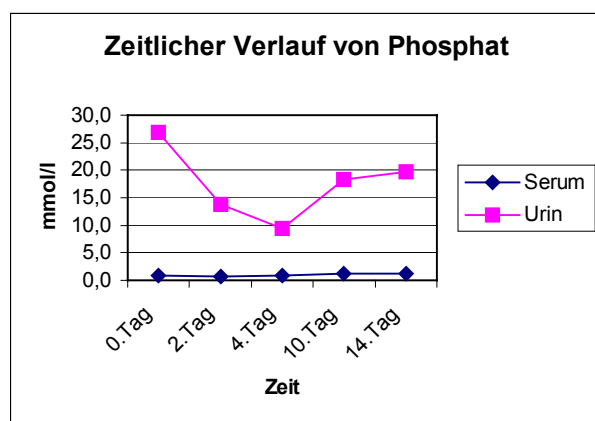
Die folgende Tabelle 4.2 gibt einen Überblick über die Mittelwerte der untersuchten biochemischen Knochenmarker in den Patientengruppen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten.

	0.Tag	2.Tag	4.Tag	10.Tag	14.Tag
P_S (mmol/l)					
weibl. Hüftpatienten	0,9	0,8	1,0	1,2	1,2
männl. Hüftpatienten	0,8	0,7	0,9	1,1	1,1
P_U (mmol/l)					
weibl. Hüftpatienten	29,1	15,3	10,5	22,3	23,0
männl. Hüftpatienten	24,6	12,2	8,5	14,6	16,3
Ca_S (mmol/l)					
weibl. Hüftpatienten	2,3	2,1	2,1	2,3	2,3
männl. Hüftpatienten	2,2	2,1	2,1	2,2	2,3
Ca_U (mmol/l)					
weibl. Hüftpatienten	5,0	3,9	2,5	4,0	4,1
männl. Hüftpatienten	3,1	3,1	2,2	2,4	2,1
NTX (nmol/mmol Crea)					
weibl. Hüftpatienten	82,9	79,2	92,7	121,7	143,5
männl. Hüftpatienten	71,2	71,2	96,1	94,1	104,2
D-Pyr (nmol/mmol Crea)					
weibl. Hüftpatienten	37,7	38,0	41,2	47,6	49,9
männl. Hüftpatienten	39,3	35,1	40,6	47,4	50,6
Pyr (nmol/mmol Crea)					
weibl. Hüftpatienten	145,0	134,8	152,2	176,7	183,5
männl. Hüftpatienten	141,1	129,4	151,1	177,8	187,3

Tab 4.2 Mittelwerte der Haupt- und Nebenparameter über 14 Tage bei Patienten mit proximaler Femurfraktur getrennt nach Geschlecht.

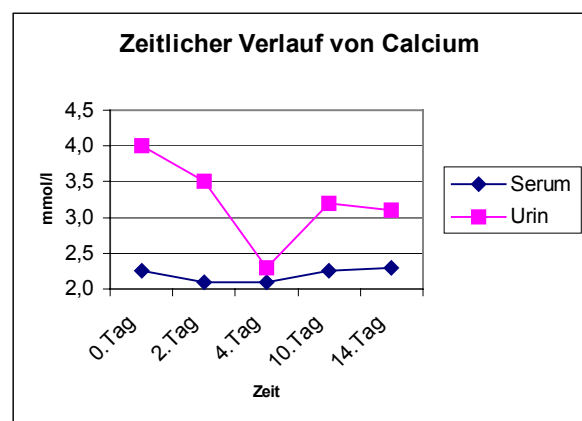
Die Phosphatkonzentration zeigte bei den Patienten mit proximaler Femurfraktur einen bogenförmigen Verlauf mit einem Tiefpunkt am Tag 2 (Serum) bzw. Tag 4 (Urin) nach Operation. Danach kam es zu einem Anstieg beider Konzentrationen, wobei Phosphat im Serum den Ausgangswert sogar signifikant überstieg ($p=0,002$) (Abb. 4.11, Tab 4.2).

Ein ähnliches Bild zeigte sich für die Calciumkonzentration. Auch hier gab es einen bogenförmigen Verlauf mit dem Tiefpunkt am Tag 2 (Serum) bzw. Tag 4 (Urin) nach Operation gefolgt von einem Anstieg bis zum 14. Tag. Calcium im Serum überstieg ebenfalls den Ausgangswert bei beiden Geschlechtern, jedoch statistisch nicht signifikant (Abb. 4.12).



(n=33)

Abb. 4.11 Zeitlicher Verlauf von Phosphat in Serum und Urin bei Patienten mit proximaler Femurfraktur.



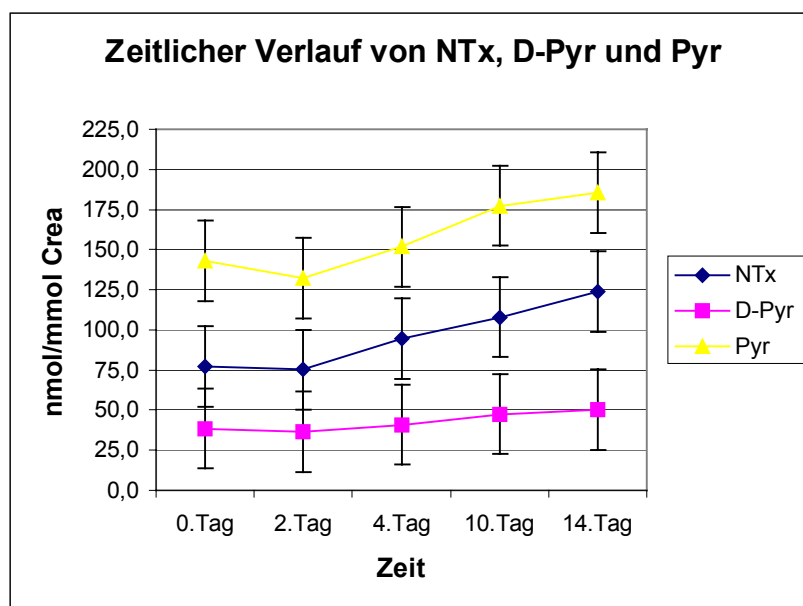
(n=33)

Abb 4.12 Zeitlicher Verlauf von Calcium in Serum und Urin bei Patienten mit proximaler Femurfraktur.

Im Verlauf der Konzentration von NTx ergab sich ein differentes Bild. Hier fand sich nahezu kein Unterschied zwischen den Tagen 0 und 2. Ab dem 2. Tag nach Operation jedoch stieg NTx deutlich an und überstieg am Tag 14 den Ausgangswert um 60% signifikant ($p=0,001$) (Abb. 4.14, Tab 4.2).

Die Konzentrationen von Desoxypyridinolin (D-Pyr) und Pyridinolin (Pyr) verhielten sich einander sehr ähnlich. Es zeigte sich ein leichter Abfall zum Tag 2 hin, der bei D-Pyr weniger stark ausgeprägt war als bei Pyr. Hierbei gab es im Gegenteil sogar einen minimalen Anstieg.

Ab dem 2. Tag jedoch stiegen beide Werte gleich stark an und lagen nach 14 Tagen mit 30% statistisch signifikant über dem Ausgangswert (D-Pyr $p=0,04$; Pyr $p=0,03$) (Abb. 4.13, Tab. 4.2).



(n=33)

Abb. 4.13 Zeitlicher Verlauf von NTx, Desoxypyridinolin (D-Pyr) und Pyridinolin (Pyr) im Urin bei Patienten mit proximaler Femurfraktur.

Innerhalb der beiden Kontrollgruppen gab es zwischen den beiden Messpunkten 1 und 2 keine signifikanten Unterschiede. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass beide Gruppen im Beobachtungszeitraum bezüglich der Konzentration der Bonemarkers konstant blieben (Tab. 4.3).

P_S (mmol/l, Serum)	1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt	Unterschied
weibl. Kontrollen	1,1	1,1	p=0,86
männl. Kontrollen	1,0	1,1	p=0,09
P_U (mmol/l, Urin)			
weibl. Kontrollen	19,2	22,7	p=0,59
männl. Kontrollen	32,2	30,5	p=0,33
Ca_S (mmol/l, Serum)			
weibl. Kontrollen	2,3	2,3	p=0,64
männl. Kontrollen	2,4	2,4	p=0,16

Ca_U (mmol/l, Urin)	1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt	Unterschied
weibl. Kontrollen	2,8	3,2	p=0,37
männl. Kontrollen	4,7	3,8	p=0,58
NTx (nmol/mmol Crea, Urin)			
weibl. Kontrollen	50,3	61,0	p=0,07
männl. Kontrollen	61,1	49,5	p=0,12
D-Pyr (nmol/mmol Crea, Urin)			
weibl. Kontrollen	44,5	47,7	p=0,12
männl. Kontrollen	25,5	24,5	p=0,53
Pyr (nmol/mmol Crea, Urin)			
weibl. Kontrollen	141,9	150,2	p=0,23
männl. Kontrollen	79,2	78,1	p=1,00

Tab 4.3 Mittelwerte der Haupt- und Nebenparameter im Serum und Urin bei Kontrollpersonen getrennt nach Geschlecht.

4.3.2. Unterschiede im Verlauf der biochemischen Knochenmarker zwischen Patienten mit proximaler Femurfraktur und Kontrollpersonen

Um die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen darzulegen, wurden die Differenzen der Konzentrationen des jeweiligen Knochenmarkers zwischen Tag 0 und 14 bzw. zwischen dem ersten und zweiten Bestimmungszeitpunkt berechnet. Anschließend wurde die Unterschiedshypothese auf ihre Signifikanz hin getestet.

Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen zeigte sich bei Phosphat im Serum, NTx und Desoxypyridinolin. Bei Phosphat im Urin, Calcium und Pyridinolin dagegen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tab. 4.4).

Marker	Patienten (Mittelwert)	Kontrollen (Mittelwert)	Signifikanz (p)
P_S (mmol/l, Serum)	0,2	0	0,001
P_U (mmol/l, Urin)	-6,0	1,8	0,17
Ca_S (mmol/l, Serum)	-0,2	0	0,29
Ca_U (mmol/l, Urin)	-0,8	0	0,29
NTx (nmol/mmol Crea, Urin)	43,5	3,6	0,02
D-Pyr (nmol/mmol Crea, Urin)	11,8	1,8	0,001
Pyr (nmol/mmol Crea, Urin)	42,3	12,4	0,09

Tab 4.4 Unterschiede im Verlauf der Haupt- und Nebenparameter im Serum und Urin zwischen Patienten mit proximaler Femurfraktur und Kontrollpersonen.

4.3.3. Unterschiede im Verlauf der Resorptionsmarker zwischen osteoporotischen und nicht-osteoporotischen Patienten

Hierbei wurden alle Hüftpatienten mit (n=29) und ohne (n=4) Osteoporose hinsichtlich des Verlaufes der Bonemarker verglichen.

In beiden Gruppen stiegen die drei Bonemarker NTx, D-Pyr und Pyr signifikant mit der Zeit an (**p<0,001**). Die Konzentration von NTx osteoporotischer Patienten war zu allen Zeitpunkten höher als bei nicht-osteoporotischen Patienten. Außer zum Zeitpunkt 2 waren auch die Konzentrationen von D-Pyr und Pyr osteoporotischer Patienten höher als bei Patienten ohne Osteoporose. Insgesamt ergaben sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede im Verlauf der drei Knochenmarker zwischen Patienten mit und ohne Osteoporose. Die graphische Veranschaulichung dieses Sachverhaltes mit Angabe der Standardabweichungen ist in den Abb. 4.14-16 wiedergegeben.

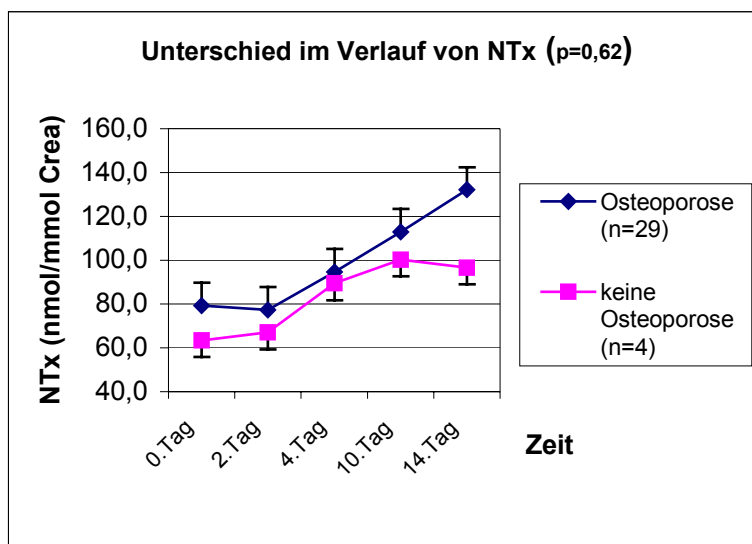


Abb. 4.14 Unterschied im zeitlichen Verlauf von NTx im Urin bei Patienten mit und ohne Osteoporose.

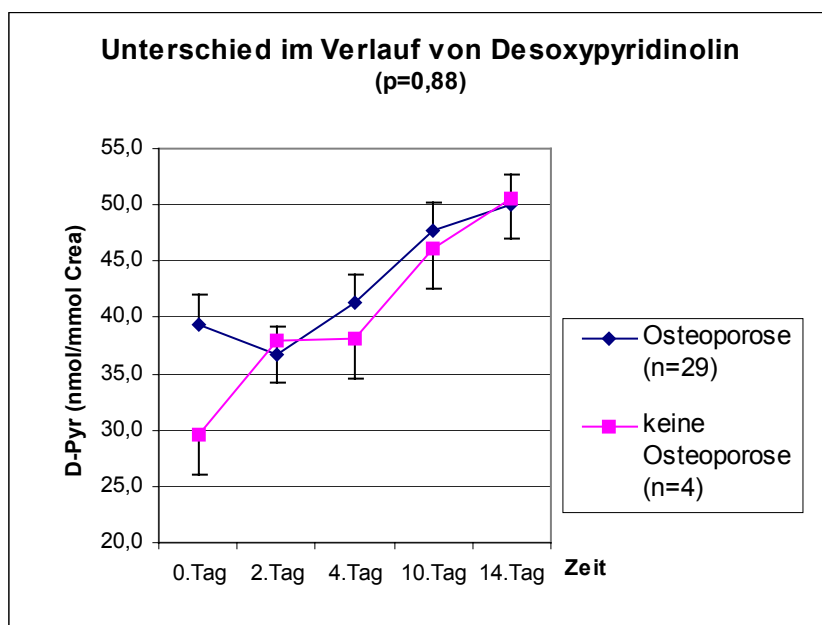


Abb. 4.15 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Desoxypyridinolin (D-Pyr) im Urin bei Patienten mit und ohne Osteoporose.

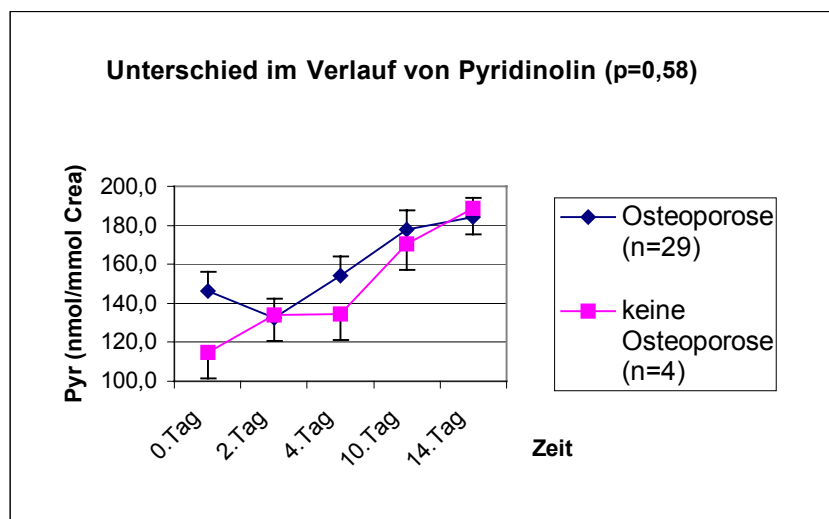


Abb. 4.16 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Pyridinolin (Pyr) im Urin bei Patienten mit und ohne Osteoporose.

4.3.4. Unterschiede im Verlauf der Resorptionsmarker zwischen weiblichen und männlichen Patienten mit proximaler Femurfraktur

Um zwischengeschlechtliche Unterschiede der Resorptionsmarker zu untersuchen, wurden alle weiblichen Hüftpatienten ($n=20$) mit allen männlichen Hüftpatienten ($n=13$) verglichen.

Auch hier ergab sich ein signifikanter Anstieg von NTx, D-Pyr und Pyr mit der Zeit ($p<0,001$). Während NTx bei Frauen einen stetigen Anstieg zeigte, trat bei Männern von Tag 4 zu Tag 10 ein leichter Abfall auf, darauf folgte jedoch wieder ein Anstieg zu Tag 14 hin.

Zu Beginn der Frakturheilung verhielten sich D-Pyr und Pyr bei Frauen und Männern sehr ähnlich: bei beiden Geschlechtern gab es einen Abfall zum Tag 2, darauf folgte ein Anstieg bis zu Tag 14. Während der 14 Tage verliefen die Kurven der Männer und Frauen besonders für D-Pyr und Pyr sehr eng nebeneinander, die Konzentration von NTx war jedoch außer am Tag 4 bei den Frauen höher als bei den Männern (besonders deutlich war dies am Tag 14 zu erkennen), so dass hier ein Unterschied zwischen den Geschlechtern auffällig war.

Ein statistisch signifikanter Unterschied im Verlauf dieser Knochenmarker zwischen den beiden Geschlechtern konnte jedoch nicht beobachtet werden. Gemäß dem Ergebnis aus 4.3.3. zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Geschlechtern bei alleiniger

Betrachtung der osteoporotischen Patienten. Der graphische Aspekt ist mit den Standardabweichungen in den Abb. 4.17-19 dargestellt.

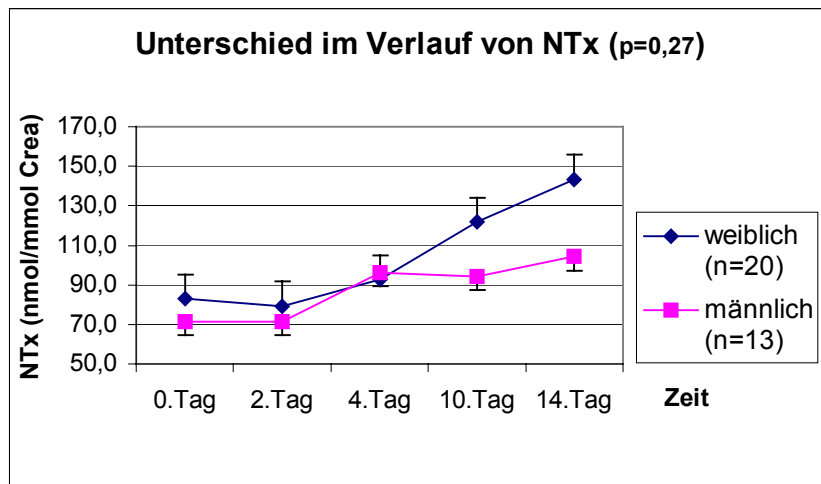


Abb. 4.17 Unterschied im zeitlichen Verlauf von NTx im Urin bei weiblichen und männlichen Patienten.

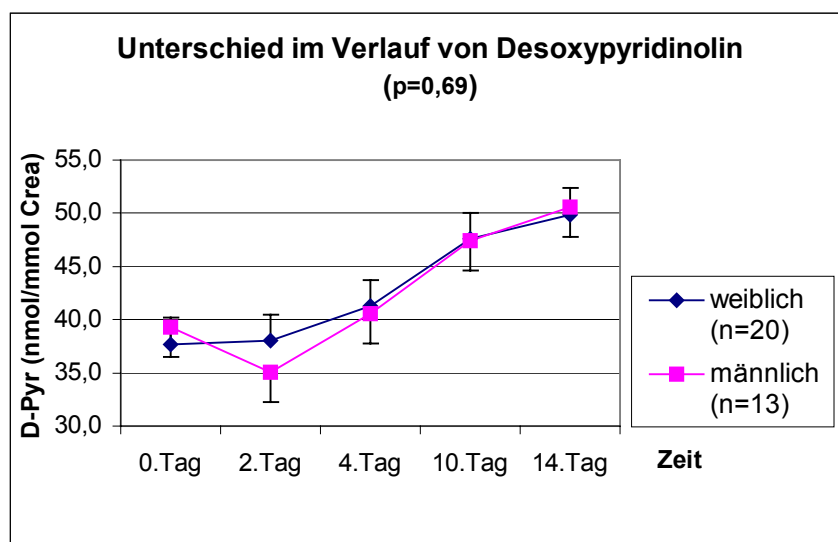


Abb. 4.18 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Desoxypyridinolin (D-Pyr) im Urin bei weiblichen und männlichen Patienten.

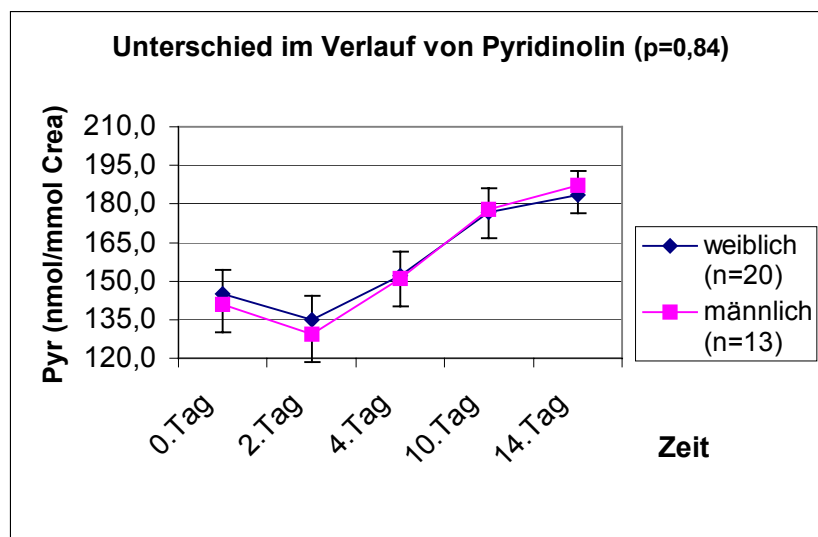


Abb. 4.19 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Pyridinolin (Pyr) im Urin bei weiblichen und männlichen Patienten.

4.3.5. Unterschiede im Verlauf der Resorptionsmarker zwischen pertrochantären Frakturen und Schenkelhalsfrakturen

Als Konsequenz der Ergebnisse der beiden vorhergehenden Kapitel wurden alle Patienten mit pertrochantärer Femurfraktur (n=21) mit allen Schenkelhalsfrakturpatienten (n=12) ungeachtet des Geschlechtes und dem Vorhandensein einer Osteoporose miteinander verglichen.

Auch hier fand sich ein signifikanter Anstieg der Marker NTx, D-Pyr und Pyr mit der Zeit ($p < 0,001$). Außer am Tag 2 lagen die Konzentrationen aller drei Bonemarker bei PFF höher als die bei SHF. Doch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Frakturformen ergab sich für keinen dieser Knochenmarker (Abb. 4.20-22 mit Angabe der Standardabweichungen).

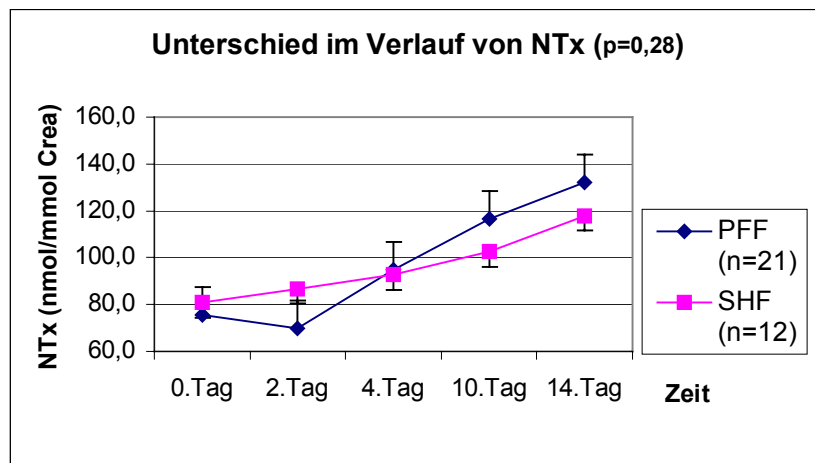


Abb. 4.20 Unterschied im zeitlichen Verlauf von NTx im Urin bei pertrochantären Femurfrakturen (PFF) und Schenkelhalsfrakturen (SHF).

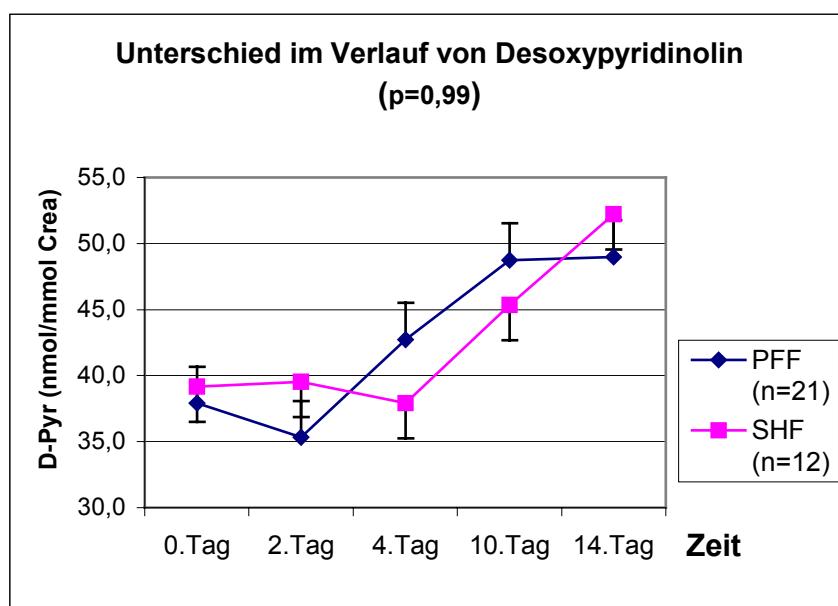


Abb. 4.21 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Desoxypyridinolin (D-Pyr) im Urin bei pertrochantären Femurfrakturen (PFF) und Schenkelhalsfrakturen (SHF).

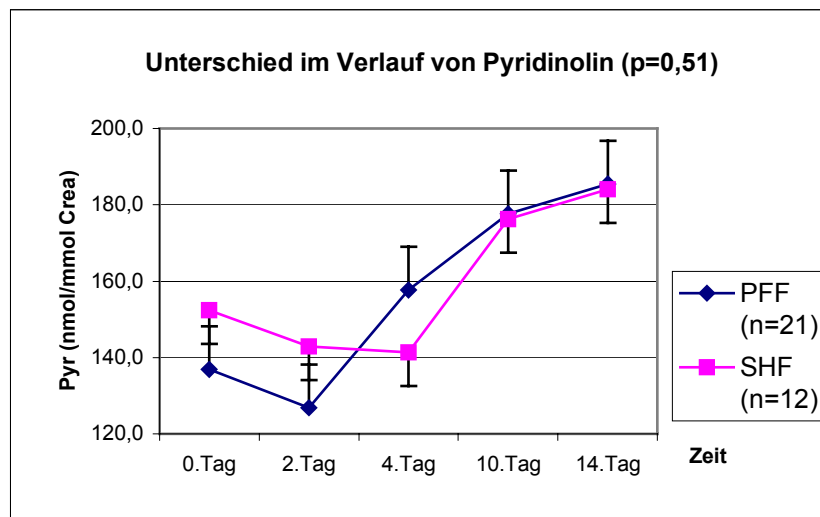


Abb. 4.22 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Pyridinolin (Pyr) im Urin bei peritrochantären Femurfrakturen (PFF) und Schenkelhalsfrakturen (SHF).

4.3.6. Unterschiede im Verlauf der Resorptionsmarker zwischen weiblichen Hüft- und Radiuspatienten

Unter diesem Gesichtspunkt sollte eine weitere typische Lokalisation osteoporotisch bedingter Frakturen untersucht und die dabei gemessenen Knochenmarker mit denen der vorliegenden Studie verglichen werden. Zu diesem Zwecke wurden die Daten aus einer strukturell identisch aufgebauten Studie unserer Klinik übernommen, welche weibliche Patienten mit einer distalen Radiusfraktur untersuchte. Zum direkten Vergleich kamen alle weiblichen Patienten mit einer proximalen Femurfraktur ($n=20$) und distaler Radiusfraktur ($n=34$).

Auch hier stiegen NTx, D-Pyr und Pyr in beiden Gruppen signifikant mit der Zeit an ($p<0,001$). Während NTx bei den Radiuspatientinnen nach einem stetigen Anstieg bis zu Tag 10 einen Abfall zu Tag 14 aufwies, setzte bei den Hüftpatienten von Tag 0 bis Tag 14 ein steiler Anstieg des NTx ein. Dieser Unterschied war jedoch insgesamt über die 14 Tage betrachtet nicht signifikant ($p=0,51$).

Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab sich jedoch im Verlauf von D-Pyr und Pyr. Hier lagen die Konzentrationen beider Marker im Urin von Anfang an höher als bei den Radiuspatientinnen, und auch der Anstieg über 14 Tage betrachtet war bei den

Patientinnen mit einer hüftgelenksnahen Fraktur steiler ($p < 0,001$ für D-Pyr bzw. Pyr) (Abb. 4.23-25 mit Angabe der Standardabweichungen).

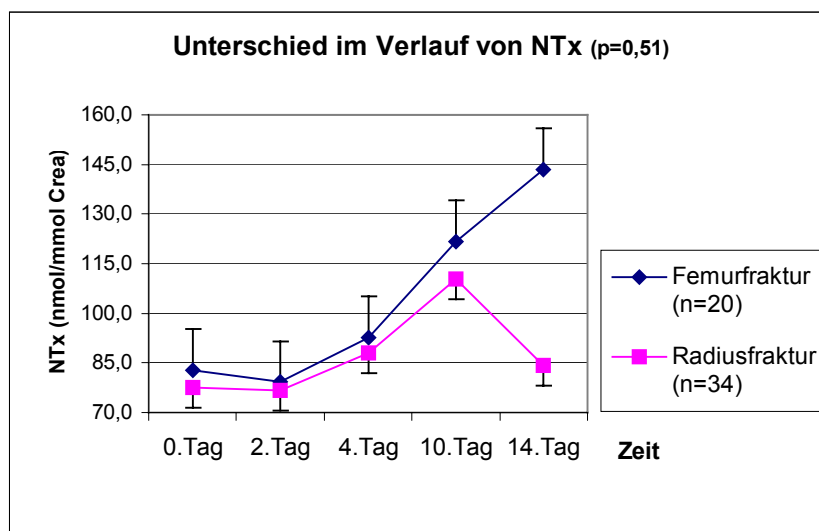


Abb. 4.23 Unterschied im zeitlichen Verlauf von NTx im Urin zwischen proximaler Femur- und distaler Radiusfraktur.

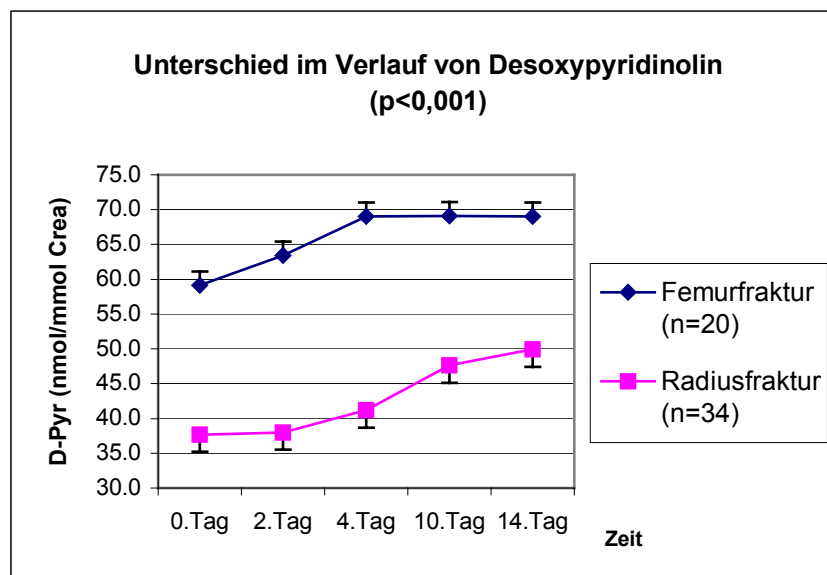


Abb. 4.24 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Desoxypyridinolin (D-Pyr) im Urin zwischen proximaler Femur- und distaler Radiusfraktur.

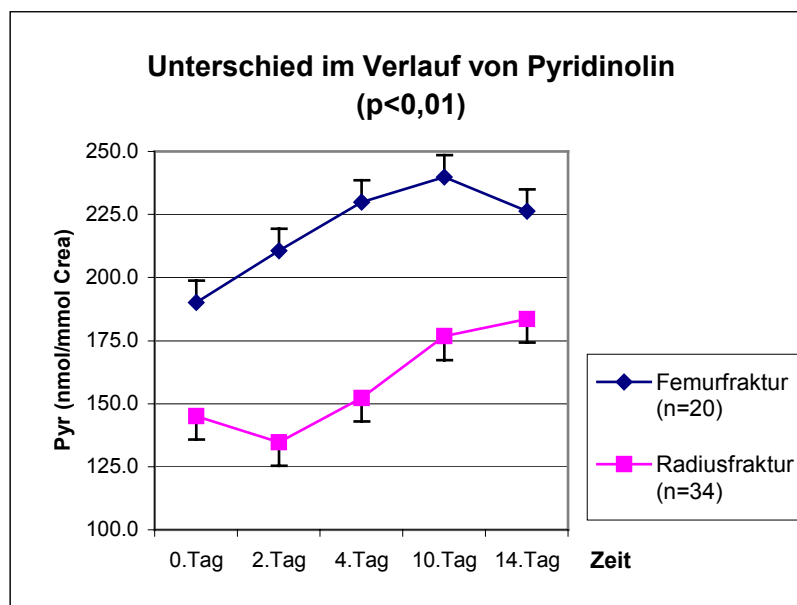


Abb. 4.25 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Pyridinolin (Pyr) im Urin bei proximaler Femur- und distaler Radiusfraktur.

4.3.7. Korrelationen von Knochenmarkern und weiteren Variablen (Alter, Knochendichte)

Zusätzlich zur Betrachtung der zeitlichen Verläufe wurden die Zusammenhänge der Bonemarker untereinander sowie Korrelationen mit dem Lebensalter und der Knochendichte (BMD) untersucht. Wie aus der nachfolgenden Tabelle hervorgeht, konnte bei Hüft- und bei Radiuspatienten kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Bonemarkern an den Tagen 0 bzw. 14 und dem Alter bzw. der Knochendichte gefunden werden. Lediglich Pyr(0d) zeigt eine signifikant negative Korrelation mit der Knochendichte (**p=0,01**, Tab. 4.5).

<u>Pearson-Korrelation</u>		Bonemarker					
		NTx(0d)	NTx(14d)	D-Pyr(0d)	D-Pyr(14d)	Pyr(0d)	Pyr(14d)
Proximale Femurfraktur	Alter	r=0,25	r=0,04	r=0,29	r=-0,23	r=0,24	r=-0,18
	Knochen-dichte	r=-0,04	r=-0,07	r=-0,12	r=0,21	r=-0,53*	r=0,2
Distale Radiusfraktur	Alter	r=0,06	r=-0,11	r=0,19	r=0,07	r=0,10	r=-0,72
	Knochen-dichte	r=-0,03	r=-0,16	r=-0,23	r=-0,32	r=-0,13	r=-0,22

Tab. 4.5 Korrelation der Bonemarker an Tag 0 und 14 mit Alter und Knochendichte bei Patienten mit proximaler Femur- und distaler Radiusfraktur. (*p=0,01)

Daneben wurde ein möglicher Zusammenhang der drei Knochenmarker NTx, D-Pyr und Pyr untereinander untersucht. Hierfür wurden nur die Patienten mit hüftgelenksnaher Fraktur betrachtet.

Zwischen D-Pyr und Pyr bestand zu allen Zeitpunkten eine positive Korrelation. Zwischen NTx und D-Pyr bzw. Pyr wurde nur am Tag 0 und am Tag 14 eine statistisch signifikante Korrelation gefunden. Die folgende Tabelle fasst dies noch einmal kurz zusammen (Tab 4.6).

Bonemarker	Pyr(0d)	D-Pyr(0d)		Pyr(10d)	D-Pyr(10d)
NTx(0d)	r=0,47**	r=0,56***	NTx(10d)	r=0,3	r=0,3
Pyr(0d)	r=1,0	r=0,51**	Pyr(10d)	r=1,0	r=0,35*
	Pyr(2d)	D-Pyr(2d)		Pyr(14d)	D-Pyr(14d)
NTx(2d)	r=0,21	r=0,19	NTx(14d)	r=0,5**	r=0,37*
Pyr(2d)	r=1,0	r=0,81**	Pyr(14d)	r=1,0	r=0,7***
	Pyr(4d)	D-Pyr(4d)			
NTx(4d)	r=0,29	r=0,88			
Pyr(4d)	r=1,0	r=0,47**			
					*p<0,05
					**p<0,01
					***p<0,001

Tab. 4.6 Korrelation der biochemischen Resorptionsmarker zu den 5 Messzeitpunkten.

Zusätzlich wurde der Verlauf der Bonemarker bei zementierter (n=10) und zementfreier (n=2) TEP-Implantation untersucht. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich nicht und wäre bei den geringen Fallzahlen auch nicht sehr aussagekräftig. Trotzdem erkennt man besonders für NTx deutlich höhere Konzentrationen über die 14 Tage hinweg bei den zementierten Totalendoprothesen gegenüber den nicht-zementierten Totalendoprothesen (Abb. 4.26). Bei Desoxypyridinolin und Pyridinolin fielen diese Unterschiede weniger deutlich aus (Abb. 4.27-28 mit Angabe der Standardabweichungen).

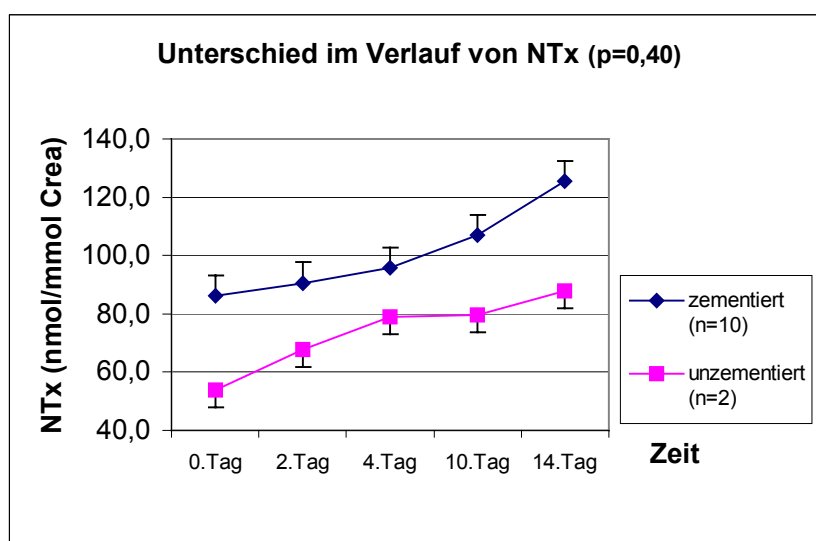


Abb. 4.26 Unterschied im zeitlichen Verlauf von NTx im Urin bei zementierter und unzementierter Hüft-Totalendoprothese.

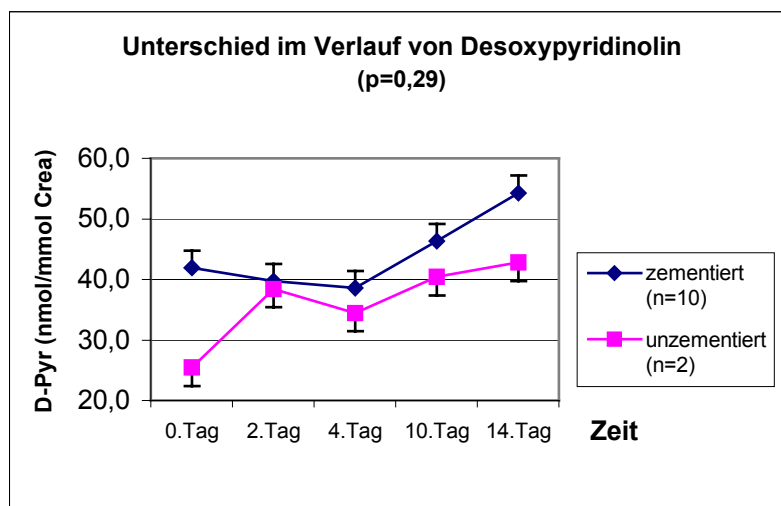


Abb. 4.27 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Desoxypyridinolin (D-Pyr) im Urin bei zementierter und unzementierter Hüft-Totalendoprothese.

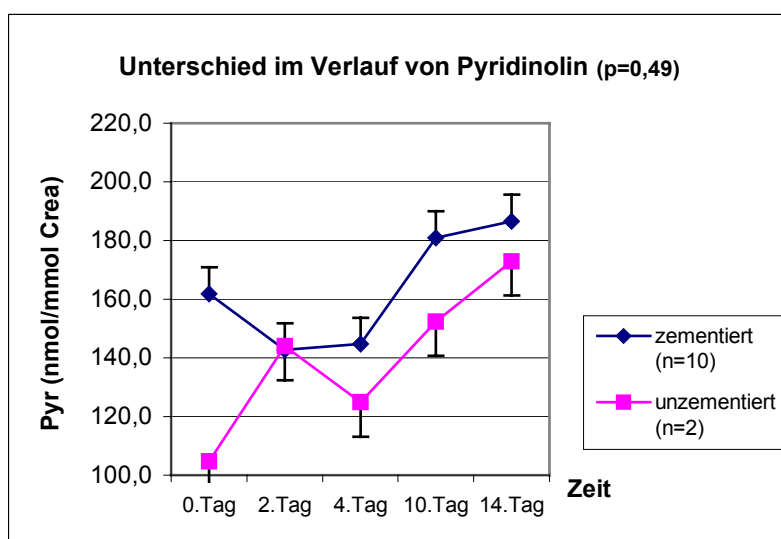


Abb. 4.28 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Pyridinolin (Pyr) im Urin bei zementierter und unzementierter Hüft-Totalendoprothese.

5. DISKUSSION

Mit einer Fallzahl von 33 Patienten mit einer proximaler Femurfraktur, 25 Kontrollpatienten und 34 Patientinnen mit einer distalen Radiusfraktur handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Studie mit einem kleinen Stichprobenumfang. Vor dem Hintergrund einer explorativen Datenanalyse bestand das Ziel darin, erste Trends und Hinweise auf mögliche Unterschiede im Verlauf der biochemischen Knochenmarker während des frühen Heilungsprozesses einer Fraktur zu finden.

Besonders die strengen Ein- und Ausschlusskriterien trugen zu der kleinen Fallzahl während des Zeitraumes der Patientenrekrutierung von 1,5 Jahren bei. Haupteinschlusskriterium war ein Lebensalter von über 54 Jahren, denn in der vorliegenden Studie sollten die Verläufe der Bonemarker bei primärer Osteoporose untersucht werden. Ab dem 50. Lebensjahr überwiegt der Knochenabbau den Knochenanbau, zudem verringert sich die Konzentration gonadotroper Hormone im Blut von Frauen und Männern ab diesem Alter. Damit war davon auszugehen, dass bei Patienten ab 54 Jahren osteoporotisch bedingte Strukturveränderungen im Knochengewebe vorlagen und erfasst werden konnten. Bei Frauen galt die zusätzliche Bedingung, dass seit der Menopause mindestens ein Jahr vergangen sein musste. Damit sollte sichergestellt werden, dass die diffizilen Hormonumstellungen während des Klimakteriums nahezu ausgeschlossen waren, was eine klare und bessere Interpretation der Messergebnisse bezüglich des Verlaufes der Knochenmarker erlaubte.

Sämtliche definierte Ausschlusskriterien können eine sekundäre Osteoporose hervorrufen und damit einen Einfluss auf das Knochengewebe, die Knochendichte und damit auch auf die zu untersuchenden Knochenmarker besitzen. Eine prämenopausale Ovariectomie führt zu einer vorzeitigen Osteoporose und somit zu inkongruenten und schwer vergleichbaren Patientengruppen. Bekannte endokrine Erkrankungen wie das Cushing-Syndrom oder ein Hypogonadismus können eine schwere sekundäre Osteoporose hervorrufen [18], entzündliche oder tumoröse Erkrankungen (z.B. Knochenmetastasen) verändern den Knochenstoffwechsel, sodass die Werte der Bonemarker verfälscht und nicht mehr miteinander vergleichbar werden [14]. Dementsprechend verändern auch Hormon- und Osteoporose-Therapien den Knochenstoffwechsel durch eine Verschiebung im Verhältnis der verschiedenen knochenanabolen und -katabolen Hormone, sodass auch dadurch der Verlauf der

Knochenmarker während der Frakturheilung beeinflusst wird. Eine Marcumar-Therapie beeinflusst durch eine Hemmung der γ -Carboxylierung von Osteocalcin durch Vitamin-K-Antagonisierung den Mineralisationsprozess und damit den Knochenaufbau negativ [21]. Da mit dieser Studie der Verlauf von Bonemarkern während der Frakturheilung untersucht werden sollte, musste eine stattgehabte Fraktur innerhalb eines Zeitfensters von 2 Jahren vor Aufnahme in diese Studie ausgeschlossen werden. Wie andere Studien zeigten, sind Bonemarkern noch bis zu 9 Monate nach einer Fraktur erhöht [68]. Um Überlagerungen mit der aktuellen Fraktur auszuschließen, wurde der relativ große Zeitraum von 2 Jahren ohne Fraktur gewählt.

Durch diese umfangreichen und strengen Ein- und Ausschlusskriterien kam es zum oben beschriebenen Studienkollektiv. Im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt ergaben sich dadurch nur minimale Veränderungen in der Zusammensetzung der Patientengruppen. Von einer Fraktur des proximalen Femurs als typische osteoporotische Fraktur sind überwiegend Frauen betroffen (ca. 80% [27]). In der vorliegenden Studie ergab sich ein Anteil von ca. 60% Patientinnen gegenüber 40% Männern. Der Hauptgrund für die unterdurchschnittliche Anzahl der Frauen lag wahrscheinlich im Ausschlusskriterium „weitere Fraktur innerhalb 2 Jahre vor Aufnahme in die Studie“. Da Frauen häufiger von Osteoporose und damit von Frakturen betroffen sind, mussten mehr Frauen mit einer Fraktur in der Anamnese als Männer von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden.

Die Altersmittelwerte der weiblichen (75,4 Jahre) und männlichen (73,5 Jahre) Patienten entsprachen den in der Literatur beschriebenen Altersdurchschnitten für Patienten mit hüftnahen Frakturen von 75 bis 82 Jahren [8].

Von den insgesamt 33 Patienten wurde bei 29 eine Osteoporose diagnostiziert (88%), lediglich 4 Patienten wurden als nicht-osteoporotisch eingestuft (12%). Dadurch ist die Aussagekraft gerade im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Osteoporose eingeschränkt. Man kann jedoch daraus auch ablesen, dass sowohl der Anteil knochengesunder Menschen über 54 Jahre als auch die Anzahl an Patienten mit einer hüftnahen Fraktur ohne Osteoporose sehr gering ist. Dies entspricht der weltweit beobachteten Zunahme osteoporotischer Frakturen besonders der hüftgelenksnahen Region in den letzten Jahren.

Die laborchemischen Bestimmungen am Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie in Gießen erfolgten mittels standardisierter Messverfahren, die in der täglichen Routine

Anwendung finden. Die Messungen an der Tiermedizinischen Fakultät in München wurden mit Messverfahren durchgeführt, die bereits in mehreren Dissertationsverfahren verwendet wurden und sich durch ihre Reproduzierbarkeit und Genauigkeit bewährt haben [154]. Bei den Bestimmungen wurde auf die Anforderungen der GLP (Good Laboratory Practice) geachtet und sämtliche Vorgänge protokolliert.

Bei der Bestimmung war die Gruppenzuteilung unbekannt und sämtliche Patienten mit einem Zahlencode verschlüsselt. Die fünf Proben der einzelnen Patienten wurden jeweils in demselben Testkit analysiert, so dass eine Interassay-Varianz auszuschließen war. Jede einzelne Probe wurde bei den Analysen immer in einem Doppelansatz gemessen und bei einer Abweichung von mehr als 5% wurde die Bestimmung wiederholt.

Die Probenentnahme erfolgte an den Tagen 2 bis 14 immer nüchtern morgens zwischen 7 und 8 Uhr. Lediglich bei der Entnahme am Tag 0 vor der Operation kam es zu zeitlichen Verschiebungen, da die operative Versorgung teilweise dringlich nach einer Nahrungskarenz von mindestens 6 Stunden durchgeführt wurde und dieser Zeitpunkt nicht immer am Morgen lag. Die vergangene Zeit zwischen Trauma und 1. Probenentnahme wurde jedoch so genau wie möglich eruiert und protokolliert, sodass auch retrospektiv diese Zeitspanne in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen werden konnte. Alle Proben wurden sofort weiterbearbeitet und innerhalb von maximal 30 Minuten bei -70° Celsius tiefgefroren. Der Versand zur Bestimmung nach München erfolgte per Express-Kurier in Trockeneis, sodass hierdurch die Kühlkette nie unterbrochen wurde. Damit waren Veränderungen der Knochenmarker durch unsachgemäße Abnahme, Verarbeitung, Lagerung oder Transport nahezu ausgeschlossen.

Als Sicherheitsparameter wurden ein kleines Blutbild sowie Natrium, Kalium, CRP und der Urinstatus erhoben. Damit sollten Abweichungen aller dieser Parameter erkannt und die entsprechenden Blut- und Urinparameter von der Auswertung ausgeschlossen werden. Im kleinen Blutbild wurden besonders Hämoglobin, Erythrozyten und Leukozyten verfolgt, um einen postoperativen Blutverlust oder eine Infektion zu erkennen. Dem letzteren Zweck galt auch die Bestimmung des CRP, das bei allen Patienten unmittelbar nach der Operation stark anstieg und nach 14 Tagen fast auf seinen Ausgangswert zurückgekehrt war. Im Falle zweier Patientinnen kam es zu einer akuten postoperativen Infektion, was zum Ausschluss aus der Studie führte. Das Monitoring von Natrium und Kalium erfolgte zur Überwachung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, da Verschiebungen in diesem Bereich möglicherweise zu

einer Verfälschung der gemessenen Werte geführt hätten. Sämtliche Resorptionsmarker wurden im Urin bestimmt, deswegen wurde auch der Urinstatus mittels Schnelltest überwacht, um hier Harnwegsinfektionen zu detektieren, die zu falschen Messwerten führen könnten. Zudem wurde bei allen Patienten parallel das Creatinin bestimmt, um die gemessenen Werte der Bonemarker dahingehend zu korrigieren. Somit wurde auch die Nierenfunktion überwacht, da eine verminderte Clearance bei Niereninsuffizienz die Messwerte verfälschen könnte.

Alle Patienten wurden in der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen stationär behandelt. Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte anhand des Geschlechts, der gemessenen Knochendichte, des Frakturtyps und des operativen Verfahrens. Die Teilnahme der jeweiligen Patienten an dieser Studie war den Operateuren nicht bekannt. Die Wahl des operativen Verfahrens wurde nach den allgemein anerkannten Standards der Unfallchirurgie und unabhängig von der Studie festgelegt. Bis auf eine Ausnahme (DHS) wurden sämtliche pertrochantären Frakturen mittels Gamma-Nagel und alle Schenkelhalsfrakturen mittels Hüft-TEP operativ versorgt. Eine eventuelle intra- oder postoperative Bluttransfusion und dadurch bedingte Beeinflussung der biochemischen Knochenmarker durch das Spenderblut wurde nicht in die Auswertung einbezogen. Postoperativ erfolgte so früh wie möglich die Mobilisierung der Patienten verbunden mit krankengymnastischen Übungsbehandlungen. Damit konnte der Einfluss einer Inaktivitätsosteoporose nahezu ausgeschlossen werden und die Daten waren direkt miteinander vergleichbar.

Die Bestimmung der Knochendichte der Lendenwirbelsäule mittels quantitativer Computertomographie wurde bei allen Patienten mit dem gleichen Computertomographen durchgeführt. Aufgrund der technischen Gegebenheiten des Computerprogramms zur Knochendichtebestimmung war die Festlegung der jeweiligen ROI (Region Of Interest) innerhalb der Lendenwirbelkörper manuell durchzuführen. Dabei musste jedoch mit Positionierungsfehlern von bis zu 2mm gerechnet werden, wobei jede Verschiebung der Schicht von 1mm einen durchschnittlichen Fehler in der Knochendichtemessung von 1% bedingt [111].

Um einer Fraktur möglichst zuvorzukommen und schon präventiv aktiv zu werden, ist die Frage nach der Risikoabschätzung Gegenstand verschiedener Untersuchungen. Dabei wurden verschiedene Eigenschaften des Knochens auf ihre Fähigkeit getestet, eine eventuell drohende

Fraktur vorhersagen zu können. Momentan konzentrieren sich die meisten Studien auf die Geometrie des Femurs, auf die Knochendichtemessung und die biochemischen Marker.

Die sogenannte Hip Axis Length (HAL), definiert als die Länge der Schenkelhalsachse von der lateralen Femurcorticalis bis zum Rand des Acetabulums, und die Femoral Neck Axis Length (FNAL), definiert als Länge der Schenkelhalsachse bis zum proximalen Femurkopfende, galten als mögliche Prädiktoren einer hüftnahen Femurfraktur [162]. Center et al. konnten dies jedoch nicht bestätigen. Sie zeigten vielmehr, dass eine geringe maximale Körperhöhe bei Frauen und der altersbedingte Körpergrößenverlust bei Männern eine bessere Risikoabschätzung erlauben [23].

Auch die Knochenbiopsie wurde unter dem Blickpunkt der Risikoabschätzung eingesetzt. In einem alten Patientenkollektiv mit Fraktur des proximalen Femurs wurden nur 31% aller Biopsien als Normalbefund eingestuft, der überwiegende Teil war durch eine verstärkte Knochenresorption gekennzeichnet. Es konnte kein Unterschied zwischen den Biopsien bei SHF und bei trochantären Frakturen gezeigt werden [63]. Somit kann man in den Knochenbiopsien zwar die gestörte Mikroarchitektur feststellen, als zuverlässiger Prädiktor für eine Fraktur scheinen sie sich aber nicht zu eignen.

Beim Einsatz der heutzutage gebräuchlichsten Verfahren DEXA und qCT interessiert besonders die Frage, inwieweit Knochendichtemessungen das Frakturrisiko abschätzen können. Dass mittels Knochendichtemessung überhaupt die Möglichkeit dazu besteht, hat seinen Grund im sogenannten Wolff'schen Gesetz, das besagt, dass sich die Knochenstruktur in optimaler Weise an seine Belastungen anpasst [111]. Wird nun eine verminderte Knochendichte und damit gestörte Struktur festgestellt, kann man diesem Gesetz nach schlussfolgern, dass sich der Knochen nicht optimal anpassen kann und daher eher zu Frakturen neigen wird. In prospektiven Studien konnte nachgewiesen werden, dass Messungen der Knochenmasse die effizienteste Methode zur Bestimmung des Frakturrisikos darstellen. Grob gesagt steigt das Frakturrisiko mit Abnahme des Z-Wertes um 1 Standardabweichung um 50-200% [162]. Die höchste Wertigkeit besteht in der Vorhersagekraft der Frakturen am Ort der Messung. Besonders DEXA-Messungen am proximalen Femur sind als Prädiktoren für proximale Femurfrakturen gut geeignet [118].

Ab dem 50. Lebensjahr überwiegt die Knochenresorption die Knochenformation und es kommt zu einer sukzessiven Abnahme der Knochenmasse. Dementsprechend ergab sich eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Alter und der gemessenen Knochendichte bei weiblichen ($p=0,002$) und männlichen ($p=0,01$) Hüftpatienten. Bei den Kontroll- und Radiuspatienten konnte diese Tendenz ebenfalls beobachtet werden, nur war hier keine Signifikanz zu verzeichnen. Als Hauptgrund dafür sind einerseits die relativ kleinen Fallzahlen zu nennen, andererseits war das Durchschnittsalter dieser drei Gruppen leicht niedriger als das der Patienten mit einer proximalen Femurfraktur.

Wie oben bereits beschrieben wurde, überwogen insgesamt die Patienten mit Osteoporose mit rund 90%. Und auch innerhalb der Geschlechter fiel das deutliche Übergewicht der osteoporotischen Patienten auf: 90% der weiblichen und 85% der männlichen Patienten wiesen eine Osteoporose auf. Damit wurde zum einen deutlich, dass eine hüftgelenksnahe Fraktur eine typische osteoporotische Fraktur ist, oder anders formuliert, fast jeder Patient mit einer Fraktur des proximalen Femurs eine Osteoporose aufweist. Zum anderen kann man festhalten, dass Männer im gleichen Maße von einer Osteoporose betroffen sind und die gleichen Frakturen mit all ihren Folgen erleiden. Männer erreichen um das 30. Lebensjahr jedoch eine höhere „peak bone mass“ als Frauen, und somit sind Frauen von osteoporotischen Frakturen häufiger und zeitlich auch früher betroffen als Männer [118]. Man darf jedoch das Frakturrisiko für Männer mit Osteoporose nicht unterschätzen, welches der Anteil von 40% männlicher Patienten belegt.

Bei Betrachtung der Häufigkeiten der Frakturtypen fiel insgesamt ein Überwiegen peritrochantärer Femurfrakturen mit 64% gegenüber 36% Schenkelhalsfrakturen auf. Das gleiche Verhältnis ergab sich auch bei alleiniger Betrachtung der Patienten mit Osteoporose. Dies stimmt mit bisherigen Studien überein, die ein Überwiegen von trochantären Frakturen sowohl mit zunehmendem Alter [106] als auch bei postmenopausaler Osteoporose zeigten [126]. Wie zuvor bereits erwähnt wurde, erhöht sich das Frakturrisiko um 50-200% bei einer Abnahme des Z-Wertes um eine Standardabweichung. Eine weitere Untersuchung fand heraus, dass die Abnahme der BMD um eine Standardabweichung das Risiko für eine Schenkelhalsfraktur um 1,9 und für eine trochantäre Fraktur um 2,6 erhöht [126].

Es existieren jedoch bisher keine gesicherten Ergebnisse darüber, welcher Mechanismus darüber entscheidet, ob das Femur in der Trochanterregion oder im Schenkelhals bricht.

Bekannt ist, dass Kollagenfasern, die besonders Zugkräften standhalten müssen, nur zwei Drittel der Leistung der Mineralanteile des Knochens, die besonders durch Druckkräfte beansprucht werden, erreichen. Aus diesem Grunde kommt es auch am ehesten an den Stellen der Compacta zu Frakturen, die durch Zug überbeansprucht werden [11]. Unter Beachtung der Anatomie der Hüftregion ist die Zone, die am stärksten durch Zug beansprucht wird, die Trochanterregion. Als gesichert gilt weiterhin, dass bei einer PFF oft eine Drehwirkung während des Sturzes zu verzeichnen ist [153]. Bei beiden Frakturtypen reichen im höheren Alter jedoch schon geringe Energien aus, um eine Fraktur zu verursachen.

Weiterhin fiel in der vorliegenden Arbeit auf, dass bei Betrachtung osteoporotischer Patienten getrennt nach Geschlecht unterschiedliche Verhältnisse von PFF zu SHF auftraten. Während Frauen über zweimal mehr pertrochantäre als Schenkelhalsfrakturen erlitten, zeigte sich bei Männern ein ausgewogenes Verhältnis. Die Mehrzahl der Frauen gab bei der Befragung an, dass ihnen beim Aufstehen aus dem Bett schwindelig und schwarz vor Augen wurde, und damit am ehesten von einem synkopalem Sturz ausgegangen werden muss. Möglicherweise kommt es bei dieser Art von Stürzen eher zu einer unbewussten Drehbewegung mit konsekutiver pertrochantärer Fraktur, während bei den häuslichen Stürzen über die „Teppichkante“ ein abrupter Sturz zur Seite oder nach vorn ohne wesentliche Drehbewegung im Vordergrund steht und somit zu einer Schenkelhalsfraktur führt. Ausgehend von der Tatsache, dass Frauen einerseits häufiger und stärker von Osteoporose und damit von einer verminderten Knochendichte auch in der Trochanterregion betroffen sind und andererseits mit einer höherer internistisch-neurologischer Komorbidität belastet sind [128], ist ein Überwiegen der PFF durch die oben beschriebenen Mechanismen möglicherweise erklärbar. Männliche Patienten dagegen stürzten häufiger über Hindernisse in häuslicher Umgebung und somit ergab sich ein ausgeglichenes Verhältnis von PFF zu SHF. Diese Erklärung ist jedoch nur eine Theorie, die durch entsprechende biomechanische Studien untersucht werden muß. Bei nicht-osteoporotischen Patienten ergab sich ein ausgewogenes Verhältnis von 1:1 zwischen PFF und SHF. Aufgrund der kleinen Fallzahl von nur 4 Patienten ist dieses Ergebnis allerdings nicht repräsentativ.

Weiterhin wurden die verschiedenen Frakturklassifikationen für die SHF und die PFF genauer untersucht. Zur Anwendung kamen die Einteilungen für die SHF nach Pauwels, Garden und AO sowie für die PFF nach Evans und AO. Patienten mit einer Schenkelhalsfraktur erlitten hauptsächlich höhergradige Frakturen (Pauwels III, Garden IV, B3). Dies traf besonders für weibliche Patienten zu, während Männer mit SHF in allen Schweregraden vertreten waren. Hieraus ist wiederum ersichtlich, dass Frauen stärker von Osteoporose betroffen sind als

Männer und demzufolge auch schwerwiegendere Frakturen erleiden. Dieser Unterschied zeigte eine schwache Signifikanz ($p=0,05$). Bei Untersuchung eines größeren Patientenkollektives könnte diese Tatsache sicherlich statistisch eindeutiger nachgewiesen werden. Patienten mit pertrochantärer Fraktur waren über alle Schweregrade verteilt. Im Gegensatz zu Schenkelhalsfrakturen fand sich hierbei kein Unterschied in der Verteilung über die Schweregrade zwischen den Geschlechtern.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine Studien vor, die diese Beobachtungen stützen oder widerlegen. Frauen erleiden häufiger schwerwiegende osteoporotische Frakturen des proximalen Femurs mit einem Überwiegen von pertrochantären Frakturen. Hierbei ist jedoch eine diffuse Verteilung über die Schweregrade festzustellen, während am Schenkelhals hochgradige Frakturen überwiegen. Dieser Widerspruch zwischen Frakturinzidenz und Schweregradverteilung könnte auf eine nicht komplette oder auch inadäquate Frakturklassifikation proximaler Femurfrakturen im Falle einer Osteoporose hinweisen. Aus diesem Grunde und angesichts einer steigenden Osteoporosehäufigkeit und deren Komplikationen sollte in Zukunft darüber nachgedacht werden, das Vorliegen einer Osteoporose beim Patienten bei der Frakturklassifikation zu berücksichtigen. Wenn diese auch das Alter der Patienten berücksichtigen, könnte durch diese Überlegungen das therapeutische Vorgehen noch weiter optimiert werden, beispielsweise durch Osteoporose-adaptierte Osteosyntheseverfahren und Implantate.

Ein erhöhter Knochenumsatz birgt größere Gefahr, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden. Mithilfe von biochemischen Knochenmarkern können Aussagen über den bone turnover getroffen werden [16]. Über den Einsatz der Bonemarker bei osteoporotischen Frakturen ist bisher nur sehr wenig bekannt und publiziert worden. Die veröffentlichten Studien sind oft auch nicht direkt miteinander vergleichbar und somit existieren bis heute gegensätzliche Aussagen über den Verlauf der Knochenmarker während der Frakturheilung.

Als einer der ersten Marker für die Knochenformation wurde die Alkalische Phosphatase bei Schenkelhalsfrakturen untersucht, wobei sich eine Erhöhung schon in der 1. Woche zeigte [101, 133]. Das PICP als weiterer Marker der Knochenformation fiel innerhalb der 1. Woche nach dem Einbringen einer zementierten Hüft-TEP ab, um ab der 2. Woche bis zum 60. Tag nach OP signifikant anzusteigen [69].

Bezüglich der Resorptionsmarker wurden relativ ähnliche Beobachtungen publiziert: das NTx wurde allgemein bei Frakturen erhöht gemessen [16], ebenso steigt das CTx im Falle von

Wirbel- und Hüftfrakturen an [64]. Und auch die Crosslinks sind bei einer Hüftfraktur als Zeichen einer verstärkten Resorption erhöht [37]. Melton III et al. konnten zeigen, dass sowohl ein erhöhtes Pyr (verstärkte Resorption) als auch ein niedriges Osteocalcin (verminderte Formation) mit einer vorangegangenen Fraktur assoziiert sind [93].

Akesson et al. untersuchten Knochenmarker bei SHF und trochantären Frakturen. Hierbei stiegen die Crosslinks und das CTx schon in der 1. Woche nach dem Frakturereignis an, um nach 24 Wochen wieder auf ihre Normalwerte zurückzukehren. Ebenfalls kurz nach dem Trauma kam es zu einem noch nicht signifikanten Anstieg von Osteocalcin als Zeichen einer beginnenden Kallusbildung, ab der 8. Woche war dieser OC-Anstieg jedoch sehr deutlich. Bei SHF waren die Resorptionsmarker und bei PFF waren die Formationsmarker stärker erhöht. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich im Ausmaß des betroffenen Knochens: bei einer SHF ersetzt die Prothese die nötige Knochenneubildung, bei PFF ist durch die weniger invasive Operation mehr Kallusbildung nötig [1].

Zum Verhalten des Osteocalcins gibt es widersprüchliche Aussagen. Einerseits wurde ein Abfall kurz nach einer Hüftfraktur gefunden [37], andererseits bestand überhaupt kein Unterschied zu gesunden Kontrollpatienten [79, 83]. Es wurde auch über erhöhte OC-Werte berichtet: innerhalb 1 Woche nach einer Schenkelhalsfraktur unabhängig von Frakturtyp, Dislokationsgrad und Operationsverfahren [149]. Obrant et al. zeigten eine positive Korrelation von Osteocalcin mit der Zeit, die seit dem Frakturereignis vergangen ist mit einer Verdopplung der gemessenen OC-Werte nach 2 Monaten [103].

Die große Bedeutung des Zeitintervalls zwischen Frakturereignis und Laborbestimmung wurde nochmals von Akesson et al. unterstrichen. So waren das OC und die Crosslinks schon bei Aufnahme erhöht, was auf einen im Sinne einer Osteoporose vorgeschädigten Knochen hinweisen könnte. Innerhalb der ersten 18 Stunden kam es zu keiner Veränderung der OC-Werte, und auch die Crosslinks blieben während dieser Akutphase unverändert [2]. Da das Osteocalcin nach mindestens 4 Monaten jedoch eine deutliche Erhöhung aufwies, kann man daraus schlussfolgern, dass trotz der verminderten Knochenformation im höheren Alter eine suffiziente Frakturreparation noch induziert werden kann [3].

Eine weitere Studie konnte anhand von biochemischen Knochenmarkern bei SHF die 3 Phasen der Frakturheilung gut nachvollziehen: in der 1. Woche nach Trauma fielen die

Formationsmarker (PICP, KNAP) ab, der Resorptionsmarker ICTP stieg an, in der 2. Woche erreichte die KNAP ihr Maximum und bis zur 24. Woche fielen die Resorptionsmarker wieder ab, während die Formationsmarker ihre Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht hatten [57].

Bei einer Untersuchung an distalen Radiusfrakturen als weitere typische osteoporotische Fraktur stieg zuerst die AP gefolgt vom OC an, während Hydroxyprolin als Resorptionsmarker unverändert blieb [87]. Die Vermutung, dass ein erhöhtes D-Pyr als Zeichen einer verstärkten Resorption zur Detektion einer Hüft-TEP-Lockerung gedeutet werden könnte, wurde nicht bestätigt [90].

Die Konzentrationen von Phosphat und Calcium in Serum und Urin in der vorliegenden Studie zeigten einen bogenförmigen Verlauf über die 14 Tage der Beobachtungszeit mit höheren Werten für die weiblichen Patienten. Der Tiefpunkt lag bei den Serumwerten am 2. Tag und bei den Urinwerten am 4. Tag. Dieser Tiefpunkt lässt sich am ehesten mit den Stadien der Frakturheilung erklären. Im ersten Stadium der Entzündung, in deren Zusammenhang es zum Abfall von Calcium und Phosphat kommt, bildet sich ein Hämatom im Frakturbereich, in dem sich schon nach wenigen Tagen erste Osteoklasten differenzieren [86]. Diese Osteoklasten könnten dafür verantwortlich sein, dass schon am 2. Tag nach dem Trauma die Resorption von Knochengewebe beginnt und demzufolge die Calcium- und Phosphatspiegel steigen. Als Reaktion darauf beginnt die Niere, Calcium und Phosphat auszuschcheiden, was sich am zeitlich verschobenen Tiefpunkt dieser beiden Substanzen im

Urin zeigt. Parallel zum weiteren Anstieg im Serum nahmen auch die Werte im Urin bis zum Tag 14 zu. Während Calcium nach 14 Tagen den Ausgangswert nur leicht übertraf, stieg Phosphat im Serum signifikant über den Ausgangswert. In der Literatur gibt es unterschiedliche Ergebnisse zum Verlauf von Calcium und Phosphat. Es existieren Studien, die unveränderte Konzentrationen von Calcium und Phosphat nach hüftnaher Fraktur [1, 2, 149] oder distaler Radiusfraktur [87] erbrachten. Nilsson and Westlin fanden einen signifikanten Anstieg von Phosphat und Calcium im Serum 2 Wochen nach Schenkelhalsfraktur mit einem Tiefpunkt am 3. Tag [101]. Die beschriebenen zeitlichen Verläufe der vorliegenden Studie sind jedoch nicht signifikant und in Anbetracht der sehr geringen Änderungen der Konzentration im Zehntelbereich als Trend zu werten. Die höheren (nicht-signifikanten) Konzentrationen weiblicher Patienten wiesen auf einen höheren Knochenumsatz als bei Männern hin. Die Ursache hierfür könnte jedoch im erhöhten bone turnover im Rahmen einer vorbestehenden Osteoporose liegen. Besonders vor dem Hintergrund der uneinheitlichen Aussagen mehrerer Studien sollten diese Ergebnisse mit einem größeren Studienkollektiv verifiziert werden.

NTx blieb innerhalb der ersten beiden Tage nach Fraktur unverändert. Danach nahm seine Konzentration jedoch stetig bis zum Tag 14 zu und überstieg bei beiden Geschlechtern signifikant den Ausgangswert. Auch hier lassen sich die ersten beiden Stadien der Frakturheilung ablesen, denn der Anstieg von NTx ab dem 2. Tag symbolisiert die beginnende Resorption der Frakturzone durch erste Osteoklasten im Frakturhämatom. Auch beim NTx hatten Frauen höhere Konzentrationen als Männer. Die Crosslinks D-Pyr und Pyr verhielten sich erwartungsgemäß sehr ähnlich. Auch hier fand sich ein leichter Abfall von Tag 0 zu Tag 2, danach stiegen die Konzentrationen beider Marker als Zeichen der beginnenden Knochenresorption an und übertrafen die Ausgangswerte signifikant. Pyridinolin stieg dabei geringfügig stärker an als Desoxypyridinolin. Da Pyr auch in Knorpel, Sehnen und perivaskulär zu finden ist, ist dies am ehesten als Zeichen einer zusätzlichen Weichteilheilung zu werten [104]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen zwei Studien, in denen die Crosslinks nach einem Tiefpunkt um den 2.-3. Tag als Zeichen einer gesteigerten Knochenresorption signifikant mit der Zeit anstiegen [2] bzw. in der zweiten Woche maximale Werte zeigte [57]. Durch das Auftreten des Tiefpunktes nach ca. 2 Tagen scheint die Erhebung der verstrichenen Zeit seit dem Trauma von Bedeutung zu sein, obwohl bisher keine Korrelation zwischen den Crosslinks und der Zeit gefunden werden konnte [2]. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass in

der vorliegenden Studie mit Hilfe der Marker der Knochenresorption die ersten beiden Phasen der Frakturheilung Inflammation und Resorption sichtbar gemacht werden konnten.

Die Änderung der drei untersuchten Bonemarker NTx, D-Pyr und Pyr bei Patienten von Tag 0 auf Tag 14 sowie die Entwicklung der Marker bei den Kontrollpersonen wird in den folgenden Diagrammen mit Angabe der Standardabweichungen verdeutlicht (Abb. 5.1-3).

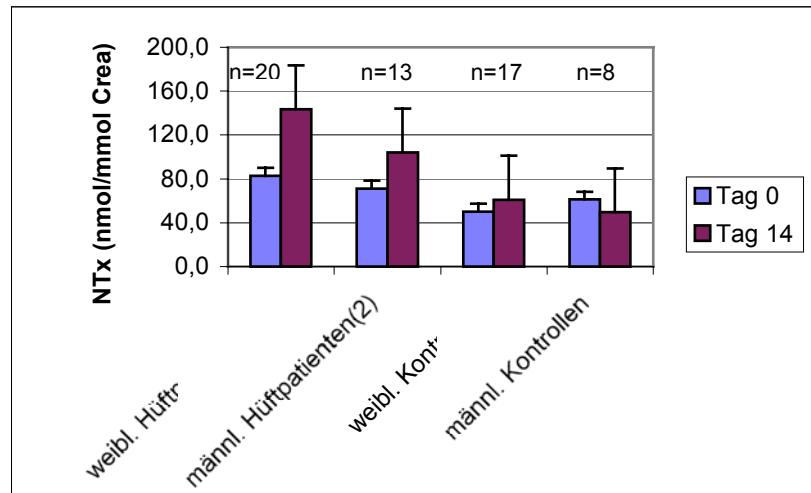


Abb. 5.1 Unterschied der Konzentration von NTx zwischen erstem und letztem Messzeitpunkt bei proximaler Femurfraktur und Kontrollpersonen (1: $p=0,001$; 2: $p=0,01$).

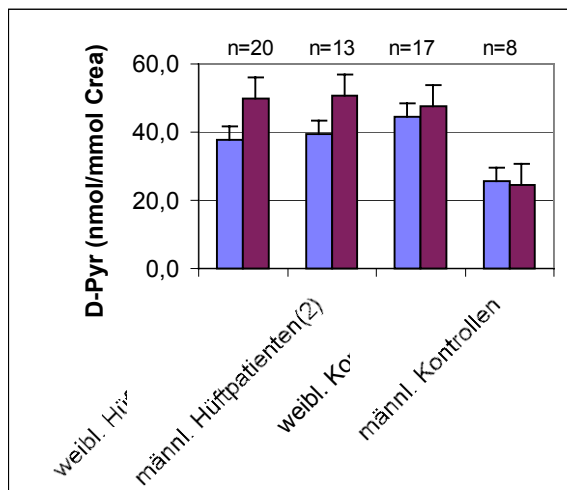


Abb. 5.2 Unterschied der Konzentration von D-Pyr zwischen erstem und letztem Messzeitpunkt bei proximaler Femurfraktur und Kontrollpersonen (1: $p=0,04$; 2: $p=0,05$).

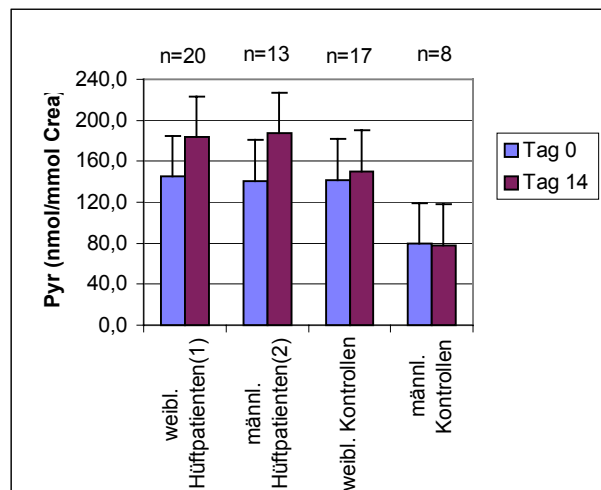


Abb. 5.3 Unterschied der Konzentration von Pyr zwischen erstem und letztem Messzeitpunkt bei proximaler Femurfraktur und Kontrollpersonen (1: $p=0,03$; 2: $p=0,01$).

Beim Vergleich zwischen Patienten mit hüftgelenksnaher Fraktur und Kontrollpersonen ohne Fraktur zeigten sich signifikante Unterschiede für Phosphat im Serum, NTx und Desoxypyridinolin. Dies ergab auch die Studie von Akesson et al. [2], die signifikante Unterschiede für Crosslinks zwischen Patienten mit Hüftfraktur und Kontrollpersonen ergab. Auffällig war allerdings, dass sich für Pyridinolin kein signifikanter Unterschied ergab, wenn auch $p=0,09$ auf einen minimalen Unterschied hinweisen könnte. Die Ursache hierfür liegt möglicherweise in der etwas geringeren Spezifität von Pyr durch sein Vorkommen im Knorpel und im perivaskulären Bindegewebe. Andererseits kann man davon ausgehen, dass auch bei Kontrollpersonen altersabhängige und/oder osteoporotische Prozesse bereits eingesetzt haben und damit zu einer Überlagerung der gemessenen Werte führen können. Dass für Calcium und Phosphat keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden, belegt die geringe Eignung dieser Substanzen zum Monitoring von Frakturheilungsprozessen [79].

Die Konzentrationen der biochemischen Knochenmarker bei Patienten mit einer proximalen Femurfraktur mit und ohne Osteoporose wiesen einen zeitlich signifikanten Anstieg über den Beobachtungszeitraum von 14 Tagen auf ($p<0,001$). Damit konnte gezeigt werden, dass die gewählten Parameter NTx, D-Pyr und Pyr zum Monitoring von Frakturheilungsprozessen geeignet sind und auch schon in dieser Frühphase 2 Wochen nach Fraktur den Heilungsverlauf aufzeigen können. Es konnten allerdings keine signifikanten Unterschiede im Anstieg der Knochenmarker zwischen osteoporotischen und nicht-osteoporotischen Patienten gefunden werden. Ein Grund dafür könnte die kleine Gruppe nicht-osteoporotischer Patienten ($n=4$) sein, sodass hierbei kein statistisch signifikanter Unterschied messbar war. Mit Hilfe eines größeren Patientenkollektives wäre eine statistisch abgesicherte Interpretation wahrscheinlich möglich. Als weiteren Aspekt muss man beachten, dass das nicht-osteoporotische Patientenkollektiv einen vergleichbaren Altersdurchschnitt aufwies und somit auch die Resorptionsvorgänge im Rahmen des altersbedingten Knochenverlustes einen Einfluss auf die gemessenen Konzentrationen der Bonemarker haben. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Fähigkeit des Knochengewebes zur Frakturheilung selbst beim Vorliegen einer Osteoporose im Vergleich zu knochengesunden Patienten nicht beeinträchtigt ist [3]. In der vorliegenden Arbeit ergab sich ein Anstieg der Marker der Knochenresorption unabhängig vom Vorliegen einer Osteoporose in der Frühphase der Frakturheilung. Bei Betrachtung der graphischen Darstellung für NTx konnte man allerdings einen gewissen Trend erkennen (Abb. 4.19).

Zu jedem Messzeitpunkt war die Konzentration von NTx bei Osteoporose-Patienten höher als bei den Patienten ohne Osteoporose. Zum gleichen Schluss kam eine Studie, welche mithilfe der NTx-Werte osteoporotische Patienten von Kontrollpersonen unterscheiden konnte [108].

Dieser Umstand wird sicher auch dadurch bedingt sein, dass durch den vorbestehenden erhöhten Knochenabbau bei der Osteoporose die Resorptionsmarker schon erhöht gewesen sind, und im Rahmen der Frakturheilung sich diese beiden Vorgänge überlagern und addieren. Da NTx eine schnelle renale Clearance und keine Proteinbindung aufweist, ist davon auszugehen, dass es hauptsächlich die Aktivität von Osteoklasten reflektiert und damit zum Monitoring auch subtiler Knochenvorgänge geeignet ist [26]. Bei D-Pyr und Pyr konnte dieser Trend allerdings nicht gezeigt werden, hier verliefen die Kurven sehr eng nebeneinander. Am Tag 2 lagen die Crosslinks osteoporotischer Patienten sogar unter den Werten knochengesunder Patienten. Eine mögliche Erklärung ist eine zeitlich spätere Reaktion der Crosslinks auf eine Fraktur bei Osteoporose. Diese zeitliche Verschiebung kann auch durch die postoperativ einsetzende Resorption von Knochenbohrspänen bedingt sein, die beim Einbringen des Osteosynthesematerials bzw. der Totalendoprothese anfallen. Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass sich beim Vergleich osteoporotischer Patienten mit nicht-osteoporotischen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied, wohl aber ein Trend zu höheren Werten der Knochenresorption bei Patienten mit Osteoporose zeigte, der mit größeren Patientenkollektiven verifiziert werden sollte.

Die Auswertung der Formationsmarker Prokollagen-I-Carboxyterminales Propeptid (PICP), Osteocalcin (OC) und knochenspezifische alkalische Phosphatase (KNAP) zeigte, dass alle drei Knochenmarker signifikant mit der Zeit anstiegen ($p=0,001$), wobei PICP einen linearen, OC einen kubischen und die KNAP einen quadratischen Anstieg zeigten. Aufgrund der kleinen Patientenzahl ohne Osteoporose waren im Hinblick auf Unterschiede zu osteoporotischen Patienten keine statistisch relevanten Aussagen möglich, so dass hierbei nur ein Trend von höheren PICP-Werten bei den Osteoporose-Patienten festgestellt werden konnte. Damit wurde auch anhand der Knochenformationsmarker gezeigt, dass bei Osteoporose die Fähigkeit des Knochens zur Frakturheilung erhalten ist [62].

Auch der Anstieg der Bonemarker der Knochenresorption getrennt nach den Geschlechtern war statistisch signifikant über den Beobachtungszeitraum von 14 Tagen ($p < 0,001$). Somit eignen sich die biochemischen Knochenmarker auch hier zur Untersuchung der Frakturheilung. Insgesamt betrachtet ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Bonemarker zwischen den beiden Geschlechtern. Bei NTx war allerdings ein Trend erkennbar, dass weibliche Patienten außer am Tag 4 höhere Werte und damit eine stärkere Knochenresorption als Männer aufwiesen. Dies ist am ehesten auf den vorbestehenden erhöhten Knochenverlust postmenopausaler Frauen zurückzuführen. In einer Untersuchung von Personen ohne Frakturen konnte gezeigt werden, dass bei Frauen über 2 Jahre hinweg höhere NTx-Werte auftraten als bei Männern [16]. Die Crosslinks zeigten zum Tag 2 einen minimalen Abfall, um danach erst anzusteigen. Dieser Abfall könnte wiederum auf ein zeitlich verzögertes Ansprechen der Crosslinks hinweisen, der im Zusammenhang mit der frühen Phase der Inflammation bei der Frakturheilung stehen kann. Danach verliefen die Graphen von D-Pyr und Pyr sehr eng nebeneinander, sodass kein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten zu erkennen war. Damit bleibt festzuhalten, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied im Ausmaß der Frakturheilung, die mit den Knochenmarkern erfasst werden kann, zwischen Männern und Frauen gibt. Auch hier sollte mittels größerer Patientengruppen der Trend höherer NTx-Werte bei Frauen genauer untersucht werden.

Auch im Verlauf der Knochenformationsmarker in der Münchener Promotionsarbeit konnte dieser Unterschied mit höheren Werten bei weiblichen Patienten gefunden werden. Insbesondere in der Patientengruppe, die mit einer Hüfttotalendoprothese versorgt worden waren, zeigten Frauen an den Tagen 0 und 14 signifikant höhere Osteocalcin-Werte als Männer ($p = 0,04$). Dies lässt sich dadurch erklären, dass entsprechend der stärkeren Knochenresorption bei Frauen konsekutiv auch die Knochenformation verstärkt abläuft [62].

Die drei Knochenmarker NTx, D-Pyr und Pyr zeigten ebenfalls bei Betrachtung der beiden Frakturtypen pertrochantäre Femurfraktur und Schenkelhalsfraktur einen signifikanten Anstieg mit der Zeit ($p < 0,001$) und waren somit zur Beurteilung der Frakturheilung geeignet. Hierbei zeigte sich ein einheitlicher Verlauf von NTx, D-Pyr und Pyr. Außer am Tag 2 lagen die Werte bei pertrochantären Femurfrakturen höher als die Werte bei Schenkelhalsfrakturen. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant, was am ehesten auf die geringen Fallzahlen zurückzuführen war. Der Hauptgrund für den beschriebenen Trend ist im

unterschiedlichen Ausmaß der Kallusbildung bei den beiden Frakturtypen zu suchen. Alle PFF wurden mittels Gammanagel (1 DHS), alle SHF mit einer Hüft-Totalendoprothese operativ versorgt. Bei einer Versorgung mittels Gamma-Nagel muss der Knochen eine viel größere Resorptions- und Formationsleistung vollbringen als bei einer Totalendoprothese. Das Kallusgewebe muss den Frakturspalt überbrücken und durchbauen und nutzt den eingebrachten Verriegelungsnagel dabei hauptsächlich als Stabilisator und Leitstruktur. Eine Hüft-Totalendoprothese dagegen ersetzt den frakturierten Knochen, und somit kommt es nur zu einer minimalen Frakturheilung [1]. Aus diesen Überlegungen lässt sich ableiten, dass die Resorptionsmarker bei einer PFF stärker ansteigen als bei einer SHF. Dies konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Ein weiteres Indiz für diese Theorie ist der initiale Abfall der drei Bonemarker am Tag 2, um danach wieder anzusteigen. Dies symbolisiert die schon weiter oben beschriebene erste Phase der Frakturheilung (Inflammation), in deren ersten Tagen die Osteoklasten mit der Resorption beginnen und demzufolge die Resorptionsmarker ansteigen. Die Bonemarker bei SHF steigen jedoch sofort ohne initialen Abfall an und erreichen auch nicht so hohe Konzentrationen nach 14 Tagen, was dafür spricht, dass hier der physiologische Vorgang der Frakturheilung in einem geringeren Maße abläuft. Bestätigt wurde diese These auch durch den Verlauf der Knochenformationsmarker [62]. Insbesondere das Prokollagen-I-Carboxyterminale Propeptid (PICP) zeigte höhere Werte bei Patienten, die mit einem Gammanagel versorgt worden sind als bei Patienten mit einer Hüfttotalendoprothese. Im Vergleich zum Tag 0 stiegen die PICP-Werte bei Patienten mit einer Hüft-TEP um 30% zum Tag 14 an, während die PICP-Werte bei Patienten mit einer Versorgung durch einen Gamma-Nagel um mehr als das Doppelte zunahmen. Wenn dieser Unterschied fallzahlenbedingt auch nicht signifikant war, so ist dies dennoch als Zeichen einer stärkeren Knochenformation bei einer PFF als bei einer SHF zu interpretieren [62].

Zu einem anderem Schluss kam die Studie von Ohishi et al. [104], bei der die Resorptionsmarker bei einer SHF stärker als bei pertrochantären Frakturen anstiegen, die Formationsmarker dagegen bei einer PFF höhere Werte als Schenkelhalsfrakturen zeigten. Erklärt wurde dies mit einem größeren Trauma bei SHF, das auch eine größere Resorption erforderte. Geht man jedoch von der Größe des Traumas aus, so liegt besonders bei mehrfragmentären PFF sicherlich eine größere Traumafläche vor als bei einer SHF, die zunächst resorbiert und anschließend formiert werden muss. Durch das Einbringen einer Hüft-TEP wird zwar ein größeres Trauma gesetzt, das jedoch im Gegensatz zur PFF nicht knöchern überbrückt werden muss.

Beim Vergleich der Patienten mit proximaler Femurfraktur und distaler Radiusfraktur konnte gleichfalls die Eignung der Bonemarker zum Monitoring der Frakturheilung gezeigt werden, denn es fand sich ein zeitlich signifikanter Anstieg über 14 Tage ($p < 0,001$). Die Verläufe von NTx waren im Vergleich der beiden Gruppen ähnlich, wobei die Werte der Patienten mit proximaler Femurfraktur erwartungsgemäß über den Werten der Patienten mit Radiusfrakturen lagen. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich hierbei jedoch nicht. Der Grund hierfür dürfte die schon weiter oben beschriebene hohe Sensibilität von NTx für Knochenumbauvorgänge sein, sodass selbst die im Vergleich kleine Frakturzone am distalen Radius die NTx-Werte verhältnismässig stark ansteigen lässt. Am Tag 14 zeigten Patientinnen mit einer Radiusfraktur einen unerwarteten Abfall von NTx, während sich bei Hüftpatienten der steile Anstieg fortsetzte. Dieser Abfall ist am ehesten als ein Artefakt zu werten, denn es ist kaum vorstellbar, dass nach 14 Tagen die Frakturheilung bei distalen Radiusfrakturen abgeschlossen und somit anhand der Bonemarker nicht mehr nachweisbar gewesen sein soll. Im Gegensatz dazu ergab sich für die Crosslinks ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Hüft- und Radiuspatienten ($p < 0,001$). Damit kommt die unterschiedlich große Frakturfläche am Radius und an der Hüfte zum Ausdruck. Dementsprechend sind auch die Knochenresorption und -formation bei Patienten mit hüftnaher Fraktur größer. Dies konnte durch signifikant höhere Werte von D-Pyr und Pyr sowie für die Formation besonders für Osteocalcin in der Münchner Promotionsarbeit gezeigt werden [62].

Das Hauptrisiko für die Entwicklung einer Osteoporose ist das Alter, denn mit zunehmendem Alter nimmt die Knochenmasse und damit die Knochendichte ab, was konsekutiv zu einer erhöhten Frakturanfälligkeit führt [56]. Auch in der vorliegenden Studie konnte eine signifikant negative Korrelation von Alter und Knochendichte gezeigt werden. Für weibliche Hüftpatienten ergab sich ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,7$ ($p = 0,002$) und für Männer ebenfalls $r = -0,7$ ($p = 0,01$) (Abb. 4.1 und 4.2.). In mehreren Studien konnte dieser Zusammenhang durch Bonemarker gezeigt werden. Hier fanden sich positive Korrelationen zwischen NTx, D-Pyr und Pyr mit dem Alter bzw. negative Korrelationen mit der Knochendichte [93, 145]. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie nicht gefunden werden. Lediglich für Pyridinolin am Tag 0 und der Knochendichte konnte eine

signifikant negative Korrelation gezeigt werden ($p=0,01$). Ein Grund dafür liegt sehr wahrscheinlich in der zu geringen Fallzahl. Zudem könnte ein weiterer Aspekt im zeitlichen Ablauf der Osteoporose zu Schwierigkeiten bei der Interpretation der Ergebnisse führen. Es gilt als gesichert, dass in den ersten 5-10 Jahren nach der Menopause ein erhöhter Knochenumsatz mit negativer Calciumbilanz zur Ausbildung kommt (Typ I Osteoporose), während danach der Typ II Osteoporose mit niedrigem Knochenumsatz und ausgeglichener Calciumbilanz überwiegt [29]. Gestützt wurde diese Beobachtung noch dadurch, dass postmenopausale Patienten mit einer hüftnahen Fraktur signifikant höhere Werte für Knochenresorptionsmarker aufwiesen als postmenopausale Patienten mit Wirbelfrakturen oder ohne stattgehabte Fraktur [64, 145]. Da Resorptionsmarker negativ mit der Knochendichte korrelieren, kann man somit schlussfolgern, dass in der ersten Zeit postmenopausal der erhöhte Knochenumsatz eher zu Hüftfrakturen führt, während Wirbelfrakturen eher für den Typ II Osteoporose typisch sind. Diese beiden Zustände der Typ-I und Typ-II-Osteoporose gehen fließend ineinander über und lassen sich nicht immer exakt voneinander trennen. Somit können sich diese beiden Prozesse überlagern, was dafür verantwortlich sein dürfte, dass trotz eindeutiger Anstiege der biochemischen Knochenmarker in dieser Studie keine signifikanten Korrelationen mit dem Alter und der Knochendichte gefunden werden konnten.

Bei der Korrelationsanalyse der drei Resorptionsmarker NTx, D-Pyr und Pyr fand sich eine signifikant positive Korrelation von Pyridinolin und Desoxypyridinolin zu allen 5 Messzeitpunkten. Dieses Ergebnis war in dieser Art zu erwarten, denn trotz der etwas höheren Spezifität von D-Pyr für Knochengewebe handelt es sich um biochemisch nahezu identische Substanzen, die den Knochenstoffwechsel und speziell die Resorption von Knochengewebe fast gleich gut charakterisieren können [14, 46]. Die hohe Sensitivität der Crosslinks für die Knochenresorption konnte in mehreren Studien gezeigt werden: die Menopause bewirkt eine 2-3fache Erhöhung der Crosslinks, ebenso haben Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus und M. Paget stark erhöhte Werte. Nach einer Bisphosphonattherapie zur Hemmung der Resorption kam es zu einer linearen Abnahme der Crosslinks schon am 1. Tag der Behandlung [151]. Auch die D-Pyr-Werte bei postmenopausalen Frauen unter einer Hormonersatztherapie waren signifikant niedriger als die unbehandelten Frauen [136]. Und auch im schon mehrfach erwähnten Bettruheversuch stiegen die Crosslinks schon am ersten Tag der Bettruhe als Zeichen einer verstärkten Knochenresorption signifikant an [84]. Delmas et al. konnten sogar eine positive Korrelation

der Crosslinks mit der histomorphometrisch verifizierten erhöhten Knochenresorption bei Osteoporose zeigen [36]. Mit Hilfe der Crosslinks ist man sogar in der Lage, zwischen einer high turnover und einer low turnover-Situation zu unterscheiden. So gehört eine D-Pyr-Bestimmung heutzutage ins Basislaborprogramm zur Osteoporose-Diagnostik, denn im Falle eines high turnovers findet sich D-Pyr im Morgenurin erhöht [148].

Bisher konnten auch für NTx positive Korrelationen mit den Crosslinks gezeigt werden [14]. In der vorliegenden Studie zeigten sich signifikant positive Korrelationen nur am Anfang (Tag 0) und am Ende (Tag 14) des Beobachtungszeitraumes. Dies bestätigt die weiter oben gefundenen Unterschiede von NTx und Crosslinks im zeitlichen Verlauf, bei dem die Konzentrationen der Crosslinks im Gegensatz zum NTx mit einem geringen zeitlichen Verzug anstiegen. Die fehlende Korrelation an den Tagen 2, 4 und 10 lässt vermuten, dass der Anstieg in dieser Zeit unterschiedlich verläuft. Die positive Korrelation nach 14 Tagen zeigt jedoch, dass nach dieser Zeit die Crosslinks und NTx die Knochenresorption gleich stark widerspiegeln.

Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keinerlei Studien über den Einfluß von eingebrachtem Knochenzement auf die Implantat-Einheilung und den Verlauf der biochemischen Knochenmarker vor. Ebenso wenig wurden bisher mögliche Unterschiede im Verlauf der Knochenmarker bei zementierter und zementfreier Prothesenimplantation untersucht. In der vorliegenden Studie fanden sich deutlich höhere Werte der Knochenresorptionsmarker bei zementierter Hüft-Totalendoprothese, wobei dieser Unterschied besonders deutlich für NTx ausfiel. Ein Grund dafür könnten die erhöhten Temperaturen im Bereich der Knochen-Zement-Kontaktzone sein, die zu einer zusätzlichen Knochennekrose und damit zu einem erhöhten Anfall von Knochenabbauprodukten führen. Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz dieses Unterschiedes sind weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven nötig, um den Einfluß von Knochenzement auf die biochemischen Knochenmarker und damit auf die Heilungsprozesse im Knochen besser untersuchen zu können.

Ein immer wieder diskutierter Aspekt in der Beurteilung des Knochenstoffwechsels mittels biochemischer Knochenmarker ist die Variabilität. Bonemarker weisen einen circadianen

Rhythmus auf und zeigen im allgemeinen nachts höhere Werte [131]. Aus diesem Grunde erscheint die Bestimmung im ersten Morgenurin sinnvoll. Zu beachten sind in diesem Zusammenhang auch die teilweise unterschiedlichen Eliminationswege der Bonemarker in der Niere [15]. Dazu kommt eine Variation von Tag zu Tag, denn Knochen ist ein lebendes Gewebe, das auf geringste Belastungen jeglicher Art reagiert und damit seinen Stoffwechsel ändert [109]. Da sich die Patienten dieser Studie in der postmenopausalen Phase befanden, konnte die zyklusbedingte Variation ausgeschlossen werden. Weiterhin wurde auch über jahreszeitliche Schwankungen der Bonemarker berichtet. So sei der Knochenstoffwechsel im Winter höher als im Sommer, was sich an erhöhten Werten der Crosslinks in der kalten Jahreszeit ablesen lässt [160]. Dieser Einfluss wird jedoch in der Literatur als eher unbedeutend eingeschätzt und somit in der vorliegenden Arbeit nicht mit in Betracht gezogen.

Zur Zeit existieren gegensätzliche Aussagen über die Beziehung von Bonemarkern zu Alter, Knochendichte und Knochenumsatz in der Literatur. Dies ist einerseits auf die oben beschriebene Variabilität zurückzuführen. Auf der anderen Seite gibt es bis heute keine einheitlichen Analyseverfahren und Protokolle für die Validität der Testkits [110]. Aus diesen Gründen fordern verschiedene Autoren die Einführung einheitlicher spezifischer Messverfahren mit exakten Vorschriften sowie Mehrfachmessungen unter Beachtung der Variabilität der Marker [15, 110].

Trotz ausführlicher Erhebung einer Anamnese bei jedem Patienten konnte nicht immer sichergestellt werden, dass wirklich sämtliche Vorerkrankungen, insbesondere auch knochenstoffwechselbeeinflussende bekannt waren. Dadurch war ein Einfluß auf die biochemischen Knochenmarker durch unbekannte Erkrankungen nicht zu 100% auszuschließen. Ein weiterer Kritikpunkt sind die unterschiedlichen Zeitspannen zwischen Trauma, erster präoperativer Blut- und Uringewinnung und definitiver operativer Versorgung. Diese Zeiten wurden so genau wie möglich eruiert und dokumentiert. Bei der Auswertung fand insbesondere die Zeit zwischen Trauma und Operation jedoch keine gesonderte Beachtung. Weiterhin wurden auch intra- oder postoperative Bluttransfusionen sowie die unterschiedlichen postoperativen Mobilisationszeitpunkte und der Verlauf der krankengymnastischen Übungsbehandlungen nicht in die Auswertung einbezogen. Insbesondere am Operationstag erfolgte die Blut- und Uringewinnung nicht immer morgens, sondern je nach Eintreffen der Patienten in der Poliklinik und Beginn der operativen

Versorgung. Weiterhin war bei der stationären Blut- und Uringewinnung eine sichere Nüchternheit der Patienten nicht immer mit 100%iger Sicherheit gegeben. Trotz größter Sorgfalt konnten auch Fehler bei der Abnahme, Aufbereitung, Lagerung, Versand und Messung der Proben auftreten. Zuletzt sei noch die Beeinflussbarkeit der Knochendichtemessung mittel quantitativer Computertomographie genannt. Häufig mussten die Regions Of Interest (ROI) der einzelnen Lendenwirbelkörper manuell durch die medizinisch-technischen Röntgenassistenten markiert werden, wobei interindividuelle Unterschiede nicht auszuschließen waren.

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine explorative Studie handelt, war das Patientenkollektiv klein ($n=33$). Dies ist ein Hauptgrund dafür, dass als Ergebnisse hauptsächlich Trends und nur wenige signifikante Unterschiede gefunden worden sind. Ein weiterer Grund ist der relativ kurze Beobachtungszeitraum von 14 Tagen. Am Ende dieses Zeitraumes sind bei der Mehrzahl der biochemischen Knochenmarker tendenziell größere Unterschiede zu sehen als zu Beginn. Da die Frakturheilung selbstverständlich über diese 14 Tage hinaus stattfindet und noch zunimmt, ist es nicht verwunderlich, dass in der ersten Phase nur kleine Unterschiede zwischen den Gruppen zu finden waren. Das Hauptziel besteht jedoch darin, durch die Bestimmung und Verlaufskontrollen der biochemischen Knochenmarker ein nicht-invasives, kostengünstiges und zuverlässiges Diagnostikum des Knochenstoffwechsels zu finden. Dies könnte den behandelnden Ärzten in den Akutkliniken dabei behilflich sein, die Heilung einer Fraktur ohne strahlenbelastende Röntgenuntersuchungen zu verfolgen und zu kontrollieren. Dafür wären weitere Studien notwendig, die die zeitlichen Verläufe der Bonemarker mit objektiven Kriterien des Heilungsprozesses (z.B. Schmerzen, Mobilisierung der Patienten, Bewegungsausmaße, radiologische Frakturheilungskriterien) korrelieren. Ein völliger Verzicht auf das Röntgen wird in nächster Zukunft sehr wahrscheinlich nicht möglich sein, nicht zuletzt auch aus Dokumentationsgründen.

Mit Hilfe weiterer Studien mit größeren Patientenkollektiven sollte es jedoch möglich sein, die hier gefundenen Trends zu bestätigen. Über den zeitlichen Verlauf der Bonemarker in den ersten 14 Tagen der Frakturheilung wurde bisher nur sehr wenig publiziert. Daher besteht auf diesem Gebiet aktueller Forschungsbedarf, um die komplexen Vorgänge im Knochen speziell während der Frakturheilung besser zu verstehen und dadurch die Versorgung der Patienten weiter zu optimieren.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Dissertationsarbeit untersucht den Verlauf biochemischer Knochenmarker im Rahmen der Frakturheilung bei Patienten mit Osteoporose, um die postoperative Knochenheilung insbesondere bei Osteoporose auf laborchemischer Basis zu beschreiben.

Dafür wurden 33 Patienten mit einer proximalen Femurfraktur, 25 Kontrollpersonen und zusätzlich 34 Patientinnen mit einer distalen Radiusfraktur in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten wurden im 1. Morgenurin die Resorptionsmarker Aminoterminales Telozeptid (NTx), Desoxypyridinolin (D-Pyr) und Pyridinolin (Pyr) präoperativ und am 2., 4., 10. und 14. Tag postoperativ bestimmt. Zudem erfolgte die Messung der Knochendichte der Lendenwirbelsäule mit der quantitativen Computertomographie (qCT) zur Feststellung der Osteoporose.

Unter den 33 Patienten mit einer proximalen Femurfraktur waren 60% Frauen und 40% Männer, bei fast 90% aller Patienten wurde eine Osteoporose diagnostiziert, während nur 10% eine normale Knochendichte und somit keine Osteoporose aufwiesen. Zwischen dem Lebensalter und der Knochendichte (BMD) konnte eine signifikant negative Korrelation für beide Geschlechter gezeigt werden. Insgesamt traten die pertrochantären Femurfrakturen zweimal häufiger auf (64%) als die Schenkelhalsfrakturen (36%), wobei weibliche Patienten öfter pertrochantäre Frakturen als Schenkelhalsfrakturen erlitten. Weiterhin wiesen Frauen höhergradige Schenkelhalsfrakturen als Männer auf, während sich bei den pertrochantären Frakturen eine breite Verteilung über alle Schweregrade bei beiden Geschlechtern zeigte.

Für die drei untersuchten Knochen-Resorptionsmarker konnte ein statistisch signifikanter Anstieg über den Beobachtungszeitraum der ersten 14 Tage der Frakturheilung aufgezeigt werden. Beim Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander konnten fallzahlenbedingt keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden, wohl aber deutliche Trends. Patienten mit Osteoporose zeigten während der Frakturheilung eine höhere Konzentration an Resorptionsmarkern (besonders NTx) als nicht-osteoporotische Patienten. Bei den weiblichen Patienten fand sich ein stärkerer Anstieg der biochemischen Knochenmarker als bei den männlichen Patienten. Die gemessenen Konzentrationen der Resorptionsmarker waren bei den Patienten mit pertrochantären Femurfrakturen höher als bei den Patienten mit einer Schenkelhalsfraktur. Beim Vergleich des Verlaufes der Resorptionsmarker zwischen

Patientinnen mit einer proximalen Femurfraktur und einer distalen Radiusfraktur zeigten sich jedoch signifikant höhere Konzentrationen während der knöchernen Heilung von Femurfrakturen. Zudem konnten höhere Werte an biochemischen Knochenmarkern bei zementierten Hüft-Totalendoprothesen im Vergleich zur unzementierten Implantation gefunden werden.

Zusammenfassend fanden sich höhere Konzentrationen an biochemischen Knochenresorptionsmarkern bei Patienten mit Osteoporose, bei weiblichen Patienten, bei Patienten mit einer pertrochantären Femurfraktur und bei zementierter Implantation der Hüft-Totalendoprothese.

Mit dieser Studie konnten erste Trends im Verlauf der biochemischen Knochenmarker während der Frakturheilung gezeigt werden. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen sollten folgen, damit die Funktion, der Verlauf und die Bedeutung der biochemischen Knochenmarker im Rahmen der Frakturheilung besser verstanden und somit die Therapie von Patienten insbesondere mit osteoporotischen Frakturen optimiert werden können.

7. SUMMARY

The aim of this study is to analyse the development of biochemical markers during the fracture healing in patients with osteoporosis.

Therefore we included 33 patients who sustained a fracture of the proximal femur, 25 control persons and 35 patients who sustained a fracture of the distal forearm. We measured the concentration of the biochemical resorption markers N-terminal telopeptide (NTx), Desoxypyridinoline (D-Pyr) and Pyridinoline (Pyr) in the first urine spot preoperative and at day 2, 4, 10 and 14 postoperative. Further we determined the Bone Mineral Density (BMD) of the lumbar spine in all patients with the quantitative computed tomography (qCT) to diagnose an osteoporosis.

Among the 33 study patients with a proximal femur fracture were 60% women and 40% men, an osteoporosis was diagnosed in 90% of all the patients, while only 10% showed a normal bone density. We found a positive correlation between age and bone mineral density (BMD) in both sexes. Altogether it was noticed that pertrochanteric fractures were more common with 64% than femoral neck fractures with 36%, further females sustained pertrochanteric fractures more often than men. Looking at the fracture classification systems a preponderance of high-grade fractures was visible in females with femoral neck fractures, while within the pertrochanteric fracture group a wide distribution over all fracture severity codes became visible in both sexes.

We found a statistically significant increase in the three measured biochemical markers NTx, D-Pyr and Pyr during the observing period of 14 days of fracture healing.

Because of the small number of patients included in this study there was no significant difference between the subgroups found, but clear trends. Patients suffering from osteoporosis had higher concentrations of resorption markers (especially NTx) than non-osteoporotic patients during the first time of the fracture healing, and female patients showed a higher increase of biochemical markers than men. Patients who sustained a pertrochanteric femur fracture had higher concentrations of biochemical markers than patients with a femoral neck fracture. Women with a fracture of the proximal femur showed higher concentrations of bonemarkers than women who sustained a fracture of the distal forearm. Furthermore we

found higher concentrations of the resorption markers in patients who underwent a cemented total hip replacement than in patients with an uncemented implantation of the prosthesis.

In conclusion we found higher concentrations of biochemical resorption markers in patients with osteoporosis, in female patients, in patients who sustained a pertrochanteric femur fracture and after a cemented implantation of the total hip prosthesis.

With this study we described first interesting trends in the development of biochemical markers during the early period of fracture healing. To confirm these trends statistically we need further studies with more patients. If we better understand the function, the postoperative development and the meaning of biochemical markers during the fracture healing, it should be possible to improve the treatment of patients especially with osteoporotic fractures in the near future.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Akesson K., Vergnaud P., Gineyts E., Delmas P.D., Obrant K.J. (1990)
Biochemical evidence for decreased bone formation and increased bone resorption in women with hip fracture.
In Christiansen C., Overgaard K. (ed.) (1990): Third International Symposium on osteoporosis. Handelstrykkeriet Aalborg Aps, Aalborg, p. 362.
2. Akesson K., Vergnaud P., Gineyts E., Delmas P.D., Obrant K.J. (1993)
Impairment of bone turnover in elderly women with hip fracture.
Calcif Tissue Int 53: 162-169.
3. Akesson K., Vergnaud P., Delmas P.D., Obrant K.J. (1995)
Serum osteocalcin increases during fracture healing in elderly women with hip fracture.
Bone 16: 427-430.
4. Andreß H.-J., Forkel H., Grubwinkler M., Landes J., Piltz S., Hertlein H., Lob G. (2000)
Versorgung der per- bis subtrochantären Femurfraktur durch Gammanagel und modulare Hüftprothese.
Unfallchirurg 103: 444-451.
5. Aoshima H., Kushida K., Takahashi M., Ohishi T., Hoshino H., Suzuki M., Inoue T. (1998)
Circadian variation of urinary type I collagen crosslinked C-telopeptide and free and peptide-bound forms of pyridinium Crosslinks.
Bone 22: 73-78.

6. Baron R., Neff L., Louvard D., Courtoy P.J. (1985)
Cell-mediated extracellular acidification and bone resorption: evidence for a low pH in resorbing lacunae and localization of a 100-kD lysosomal membrane protein at the osteoclast ruffled border.
J Cell Biol 101: 2210-22.
7. Barrett-Connor E. (1992)
Risks and benefits of replacement estrogen.
Annu Rev Med 43: 239-251.
8. Beck A., Rüter A. (2000)
Therapiekonzepte bei Schenkelhalsfrakturen Teil 1+2.
Chirurg 71: 240-248 + 347-354.
9. Behnke B., Altrogge H., Delling G., Kruse H.P., Muller W.-D.E. (1996)
Bone mineral density in pediatric patients after renal transplantation.
Clin Nephrol 46: 24-29.
10. Behre H.M., Kliesch S., Leifke E., Link T.M., Nieschlag E. (1997)
Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men.
J Clin Endocrinol Metab 82: 2386-2390.
11. Benninghoff A. (1994)
Anatomie: makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen
Hrsg. von D. Drenckhahn und W. Zenker.
15., völlig neubearbeitete Auflage, Band 1: 130-159
Urban & Schwarzenberg.
12. Bianco P., Fisher L.W., Young M.F., Termine J.D., Robey P.G. (1991)
Expression of bone sialoprotein (BSP) in developing human tissues.
Calcif Tissue Int 49: 421-426.

13. Bikle D.D., Genant H.K., Cann C., Recker R.R., Halloran B.P., Strewler G.J. (1985)
Bone disease in alcohol abuse.
Ann Intern Med 103: 42-48.
14. Bikle D.D. (1997)
Biochemical markers in the assessment of bone disease.
Am J Med 103: 427-436.
15. Blumsohn A., Eastell R. (1997)
The performance and utility of biochemical markers of bone turnover: do we know enough to use them in clinical practice ?
Ann Clin Biochem 43: 449-459.
16. Bollen A.-M., Kiyak H.A., Eyre D.R. (1997)
Longitudinal evaluation of a bone resorption marker in elderly subjects.
Osteoporosis Int 7: 544-549.
17. Bonnaire F., Kuner E.H., Lorz W. (1995)
Schenkelhalsfrakturen beim Erwachsenen: gelenkerhaltende Operationen. II. Die Bedeutung des Operationszeitpunktes und des Implantats für die Genese der aseptischen Hüftkopfnekrose. Unfallchirurg 5: 259-264.
18. Boyle I.T. (1993)
Secondary osteoporosis.
Baillieres Clin Rheumatol 7: 515-34.
19. Cabrera Dominguez C., Henriquez Sosa M., Traba M.L., Villafane Alvarez E., de la Piedra C. (1998)
Biochemical markers of bone formation in the study of postmenopausal osteoporosis.
Osteoporosis Int 8: 147-151.

20. Caillot-Augusseau A., Lefage-Proust M.-H., Soler C., Pernod J., Dubois F., Alexandre C. (1998)
Bone formation and resorption biological markers in cosmonauts during and after a 180-day space flight (Euromir 95).
Clin Chem 44: 578-585.

21. Caraballo P.J., Heit J.A., Atkinson E.J., Silverstein M.D., O'Fallon W.M., Castro M.R., Melton L.J., 3rd (1999)
Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture.
Arch Intern Med 159: 1750-6.

22. Carlstrom K., Stege R., Henriksson P., Grande M., Gunnarsson P.O., Pousette A. (1997)
Possible bone-preserving capacity of high-dose intramuscular depot estrogen as compared to orchidectomy in the treatment of patients with prostatic carcinoma.
Prostate 31: 193-197.

23. Center J.R., Nguyen T.V., Pocock N.A., Noakes K.A., Kelly P.J., Eisman J.A., Sambrook P.N. (1998)
Femoral neck axis length, height loss and risk of hip fracture in males and females.
Osteoporosis Int 8: 75-81.

24. Christenson R.H. (1997)
Biochemical markers of bone metabolism: an overview.
Clin Biochem 30: 573-593.

25. Christiansen C. (1993)
Skeletal osteoporosis.
J Bone Miner Res 8: 475-480.

26. Clemens J.D., Herrick M.V., Singer F.R., Eyre D.R. (1997)
Evidence that serum NTx (collagen-type I N-telopeptides) can act as an immunochemical marker of bone resorption.
Clin Chem 43: 2053-2063.

27. Cooper C., Campion G., Melton L.J.d. (1992)
Hip fractures in the elderly: a world-wide projection.
Osteoporos Int 2: 285-9.

28. Crilly R.G., Jones M.M., Horsman A., Nordin B.E.C. (1980)
Rise in plasma alkaline phosphatase at the menopause.
Clin. Science 58: 341-342.

29. Dambacher M.A., Haas H.G., Rüdiger P. (1991)
Pathophysiologie der Osteoporose und Knochendichtebestimmung.
Internist 32: 63-69.

30. Dambacher M.A., Rüdiger P. (1994)
Knochendichtemessungen und ihre Indikation.
Orthopädie 23: 38-44.

31. Dambacher M.A., Schacht E. (1996)
Osteoporose und aktive Vitamin D-Metabolite.
Eular-Verlag, Basel.

32. Dambacher M.A. (1999)
Differentialdiagnostische „Entscheidungshilfen“ für die Osteodensitometrie.
In Osteoporose-Qualitätsstandards in der ambulanten Versorgung, 85. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie e.V.

33. Dellling G., Hahn M., Vogel M. (1993)
Pathophysiologie der Osteoporose.
Radiologe 33: 433-438.

34. Delmas P., Wahner H.W., Mann K.G., Riggs B.L. (1983)
Assessment of bone turnover in postmenopausal osteoporosis by measurement of serum bone Gla-Protein.
J Lab Clin Med 102(4): 470-476.

35. Delmas P. (1990)
Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease.
Endocrinol Metab Clin North Am 19(1): 1–18.

36. Delmas P.D., Schlemmer A., Gineyts E., Riis B., Christiansen C. (1991)
Urinary excretion of pyridinoline Crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis.
J Bone Min Res 6: 56-59.

37. Delmas P.D. (1992)
Clinical use of biochemical markers of bone remodelling in osteoporosis.
Bone 13: 17-21.

38. Delmas P.D. (1997)
Hormone replacement therapy in the prevention and treatment of osteoporosis.
Osteoporos Int 7: 3-7.

39. Dempster D.W., Lindsay R. (1993)
Pathogenesis of osteoporosis.
Lancet 341: 797-801.

40. Dietrich J.W., Canalis E.M., Maina D.M., Raisz L.G. (1979)
Effects of glucocorticoids on fetal rat bone collagen synthesis in vitro.
Endocrinology 104: 715-721.
41. Doherty W.J., DeRome M.E., McCarthy M.B., Gronowicz G.A. (1995)
The effect of glucocorticoids on osteoblast function.
J Bone Joint Surg Am 77: 396-404.
42. Eberling P.R., Peterson G.M., Riggs B.L. (1992)
Utility of type I procollagen propeptide assay for assessing abnormalities in
metabolic bone disease.
J Bone Miner Res 7: 1243-1250.
43. Edelmann-S. K. (2000)
Biochemische Knochenstoffwechselmarker prä- und postmenopausaler Frauen mit
distalen Radiusfrakturen.
Dissertationsarbeit an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München.
44. Epstein Sol (1988)
Serum and urinary markers of bone remodelling: Assessment of bone turnover.
Endocrine Reviews Vol.9, No.4: 34-40.
45. Eriksen E.F., Colvard D.S., Berg N.J., Graham M.L., Mann K.G., Spelsberg T.C.,
Riggs B.L. (1988)
Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells.
Science 241: 84-86.
46. Eyre D.R. (1992)
New biomarkers of bone resorption.
J Clin Endocrinol Metab 74: 470A-470C.

47. Eyres K.S., McCloskey E.V., Fern E.D. (1992)
Serum type I collagen carboxyterminal crosslinked telopeptide (S-1 CTP) in
Paget's disease of bone and the effect of treatment with bisphosphonates.
Bone Miner 66: 337-341.
48. Felder M., Dambacher M.A. (1994)
(Osteoporosis therapy, current status)
Schweiz Rundsch Med Prax 83: 84-86.
49. Felsenberg D., Kalender W., R  gsegger P. (1993)
Osteodensitometrische Untersuchungsverfahren (Darstellung der Methoden und
Qualit  tssicherungsma  nahmen).
Osteologie Band 2, Heft 3: 123-138.
50. Frost H.M. (1984)
The ADFR concept revisited.
Calcif Tissue Int 36: 349-353.
51. Frost H.M. (1989)
The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I.
Clin Orthop 248: 283-293.
52. Fucik R.F., Kukreja S.C., Hargis G.K., Bowser E.N., Henderson W.J., Williams
G.A. (1975)
Effects of glucocorticoids on function of the parathyroid gland in man.
J Clin Endocrinol Metab 40: 152-155.
53. Garnero P., Delmas P.D. (1993)
Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new
immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease.
J Clin Endocrinol Metab 77: 1046-1053.

54. Garnero P., Shih W.J., Gineyts E., Karpf D.B., Delmas P.D. (1994)
Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment.
J Clin Endocrinol Metab 79: 1693-1700.
55. Garnero P., Gineyts E., Riou J.P., Delmas P.D. (1994)
Assessment of bone resorption with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease.
J Crin Endocrinol Metab 3: 780-785.
56. Genant H.K. (1999)
Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for osteoporosis. Osteoporosis Int 10: 259-264.
57. Giesa M., Meurer A., Lotz J., Prellwitz W., Heine J. (1999)
Monitoring ossärer Heilungsprozesse nach Implantation zementfreier Hüfttotalendoprothesen durch biochemische Knochenmarker.
Abstractband des Deutschen Orthopädenkongresses 1999.
58. Hadji P., Wüster C., Emons G., Schulz K.-D. (1998)
Prävention der Osteoporose-eine Herausforderung für die gynäkologische Praxis.
Frauenarzt 12, Sonderdruck S.1-10.
59. Hassager C., Eriksen E.F., Melkko J., Riselli L., Charles P., Mosekilde L., Ristelli J. (1991)
Effects of a combined estrogen-gestagen regimen on serum levels of the carboxy-terminal propeptide of human type I procollagen in osteoporosis.
J Bone Miner Res 6: 1295-1300.

60. Hassager C., Fabbri-Mabelli G., Christiansen C. (1993)
The effect of the menopause and hormone replacement therapy on serum carboxyterminal peptide of type I collagen.
Osteoporosis Int 3: 50-52.
61. Hassager C., Jensen L.T., Podenphant J., Thomsen K., Christiansen C. (1994)
The carboxyterminal pyridinoline cross-linked telopeptide of type I collagen in serum as a marker of bone resorption: the effect of nandrolone decanoate and hormone replacement therapy.
Calcif Tissue Int 54: 30-33.
62. Hild S.K. (2001)
Biochemische Marker der Knochenformation nach Fraktur des proximalen Femurs bei Patienten mit Altersosteoporose.
Dissertationsarbeit an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.
63. Hordon L.D., Peacock M. (1990)
Osteomalacia and osteoporosis in femoral neck fracture.
Bone Miner 11: 247-259.
64. Hoshino H., Takahashi M., Kushida K., Ohishi T., Inoue T. (1998)
Urinary excretion of type I collagen degradation products in healthy women and osteoporotic patients with vertebral and hip fractures.
Calcif Tissue Int 62: 36-39.
65. Ismail F., Epstein S., Pacifici R., Droke D., Thomas S.B., Avioli L.V. (1986)
Serum bone GLA protein (BGP) and other markers of bone mineral metabolism in postmenopausal osteoporosis.
Calcif Tissue Int 39: 230-233.

66. James I.E., Walsh S., Dodds R.A., Gowen M. (1991)
Production and characterization of osteoclast-selective monoclonal antibodies that distinguish between multinucleated cells derived from different human tissues.
J Histochem Cytochem 39: 905-914.
67. Jee W.S.S. (1988)
The skeletal tissues.
In: Cell and tissue biology. Textbook of histology. 6th edition (ed. Weiss L.): 212-254, Urban & Schwarzenberg.
68. Joerring S., Jensen L.T., Andersen G.R., Johansen J.S. (1992)
Types I and III procollagen extension peptides in serum respond to fracture in humans.
Arch Orthop Trauma Surg 111: 265-7.
69. Joerring S., Jensen L.T. (1993)
Changes in collagen metabolites in serum after cemented hip and knee arthroplasty.
Arch Orthop Trauma Surg 112: 139-141.
70. Kaiser E., Delling G. (2002)
Osteozyten - ein Organ im Aufwind morphologischer und zellbiologischer Forschung!
Osteologie 11/4: 219-236.
71. Kalender W.A., Felsenberg D., Louis O., Lopez P., Klotz E., Osteaux M., Fraga J. (1989)
Reference values for trabecular and cortical vertebral bone density in single and dual-energy quantitative computed tomography.
Europ J Radiol. 9: 75-80.

72. Karow T., Lang R. (1999)
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie
7.Auflage, Druckerei F. Hansen, Bergisch-Gladbach.
73. Keck E., Kruse H.P. (1994)
Osteoporose: Klinik-Diagnostik-Therapie.
Fischer Verlag Stuttgart.
74. Keck E. (2000)
Neue Aspekte bei Diagnostik und Therapie. In Osteoporose-Richtlinien zur
Differentialdiagnose und Therapie.
48. Jahrestagung der Vereinigung süddeutscher Orthopäden.
75. Krall E.A., Dawson H.-B. (1991)
Smoking and bone loss among postmenopausal women.
J Bone Miner Res 6: 331-338.
76. Kream B.E., Peterson D.N., Raisz L.G. (1990)
Parathyroid hormone blocks the stimulatory effect of insulin-like growth factor-I
on collagen synthesis in cultured 21-day fetal rat calvariae.
Bone 11: 411-415.
77. Kushida K., Takahashi M., Kawana K., Inoue T. (1995)
Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and
postmenopausal subjects, and osteoporosis patients.
J Clin Endocrinol Metab 80: 2447-2450.
78. Laitinen K., Lamberg A.-C., Tunninen R., Karonen S.L., Tahtela R., Ylikahri R.,
Valimäki M. (1991)
Transient hypoparathyroidism during acute alcohol intoxication.
N Engl J Med 324: 721-727.

79. Lamberg-Allardt C., von Knorring J., Slätis P., Holmström T. (1989)
Vitamin D status and concentrations of serum vitamin D metabolites and osteocalcin in elderly patients with femoral neck fracture: a follow-up study.
Europ J Clin Nutri 43: 355-361.

80. Laroche M., Moulinier L., Bon E., Cantagrel A., Mazieres B. (1994)
Renal tubular disorders and arteriopathy of the lower limbs: risk factor for osteoporosis in men?
Osteoporos Int 4: 309-313.

81. Lips P., van Ginkel F.C., Netelenbos J.C., Wiersinga A., van der Vijgh W.J.F. (1990)
Lower mobility and markers of resorption in the elderly.
Bone Miner 9: 49-57.

82. Lips P. (1997)
Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis.
Am J Med 103(2A): 3S-8S.

83. Liu G., Peacock M. (1998)
Age-related changes in serum undercarboxylated osteocalcin and its relationships with bone density, bone quality, and hip fracture.
Calcif Tissue Int 62: 286-289.

84. Lueken S.A., Arnaud S.B., Taylor A.K., Baylink D.J. (1993)
Changes in markers of bone formation and resorption in a bed rest model of weightlessness.
J Bone Miner Res 8: 1433-1438.

85. Macdonald B.R., Gowen M. (1992)
The cell biology of bone.
Baillieres Clin Rheumatol 7(3): 421-43.

86. Mack P.B., LaChance P.A., Vose G.P., Vogt F.B. (1967)
Bone demineralization of foot and hand of gemini-titan IV, V and VII astronauts during orbital flight.
Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 100: 503-511.
87. Mallmin H., Ljunghall S., Larsson K. (1993)
Biochemical markers of bone metabolism in patients with fracture of the distal forearm.
Clin Ortho Rel Res 295: 259-263.
88. Mann H.B., Whitney D.R. (1947)
On a test of whether one or two random variables is stochastically larger than the other.
Ann Math Statist 18: 50-60.
89. Matkovic V. (1992)
Calcium and peak bone mass.
J Intern Med 231: 151-160.
90. Mayer W., Pellengahr C., Dürr R., Jansson V., Refior H.J. (1999)
Der Wert laborchemischer Parameter in der Frühdiagnostik gelockerter Endoprothesen.
Osteologie, Supplement III, Band 8: 33.
91. Meissner A. (1994)
Entwicklungen in der Osteosynthese proximaler Femurfrakturen-Rationaler Therapiewandel aufgrund klinischer Ergebnisse und Erfahrungen.
Zentralblatt Chirurgie 2: 81-87.
92. Melton L.J III (1996)
Epidemiology of hip fractures: implications of the exponential increase with age.
Bone 18: 121-125.

93. Melton L.J. III, Khosla S., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Riggs B.L. (1997)
Relationship of bone turnover to bone density and fractures.
J Bone Miner Res 12: 1083-1091.
94. Meunier P.J., Sellami S., Briancon D., Edouard C. (1981)
Histological heterogeneity of apparently idiopathic osteoporosis.
In: Osteoporosis: recent advances in pathogenesis and treatment (ed.: DeLuca
H.F., Frost H.M., Jee W.S., Johnston C., Parfitt A.M.)
University Park Press, Baltimore: 293-301.
95. Meunier P.J., Vignot E. (1995)
Therapeutic strategy in Paget's disease of bone.
Bone 17: 489-491.
96. Michnovicz J.J., Hersheopf R.J., Naganuma H., Bradlow H.L., Fishman J.
(1986)
Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-
estrogenic effect of cigarette smoking.
N Engl J Med 315: 1305-1309.
97. Morris H.A., Need A.G., O'Loughlin P.D., Horowitz M., Bridges A.,
Nordin B.E. (1990)
Malabsorption of calcium in corticoid-induced osteoporosis.
Calcif Tissue Int 46: 305-308.
98. Müller M.E., Allgöwer M., Schneider R. (1992)
Manual der Osteosynthese. AO-Technik.
3., überarb. u. erw. Aufl. 1992.
Springer, Berlin.

99. Münzenberg K.J.
KLINIK REIHE „Zirkumskripte Osteoporosen“
Sandoz AG Nürnberg.
100. Niethard F.U., Pfeil J. (1997)
Orthopädie (Duale Reihe), 3., vollst. überarbeitete Auflage: 164-169.
Stuttgart: Hippokrates Verlag.
101. Nilsson B.E., Westlin N.E. (1972)
The plasma concentration of alkaline phosphatase, phosphorus and calcium following femoral neck fracture.
Acta Orthop Scandinav 43: 504-510.
102. Nyquist F., Ljunghall S., Berglund M., Obrant K. (1996)
Biochemical markers of bone metabolism after short and long time ethanol withdrawal in alcoholics.
Bone 19: 51-54.
103. Obrant K.J., Merle B., Bejui J., Delmas P.D. (1990)
Serum bone Gla-protein after fracture.
Clin Orthop Rel Res 258: 300-303.
104. Ohishi T., Takahashi M., Kushida K., Hoshino H., Tsuchikawa T., Naitoh K., Inoue T. (1998)
Changes of biochemical markers during fracture healing.
Arch Orthop Trauma Surg 118: 126-130.
105. Pacifici R., Brown C., Puschek E., Friedrich E., Slatopolsky E., D.M., McCracken R., Avioli L.V. (1991)
Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells.
Proc Natl Acad Sci USA 88: 5134-5138.

106. Peacock M., Liu G., Carey M., Ambrosius W., Turner C.H., Hui S., Johnston C.C., Jr. (1998)
Bone mass and structure at the hip in men and women over the age of 60 years.
Osteoporosis Int 8: 231-239.

107. Pedersen B.J., Schlemmer A., Hassager C., Christiansen C. (1995)
Changes in the carboxyl-terminal propeptide of type I procollagen and other markers of bone formation upon five days of bed rest.
Bone 17: 91-95.

108. De la Piedra C., Traba M.L., Dominguez Cabrera C., Sosa Henriquez M. (1997)
New biochemical markers of bone resorption in the study of postmenopausal osteoporosis.
Clin Chem Acta 265: 225-234.

109. Power M. (1998)
Bone markers: overuse and much abuse.
Biochem Soc Trans 26: 45-47.

110. Prestwood K.M., Pilbeam C.C., Burleson J.A., Woodiel F.N., Delmas P.D. (1994)
The short term effect of conjugated estrogen on bone turnover in older women.
J Clin Endocrinol Metab 79: 266-371.

111. Prevrhal S., Genant H.K. (1999)
Quantitative Computertomographie.
Radiologe 39: 194-202.

112. Pschyrembel, W. (1994)
Klinisches Wörterbuch
257., neu bearb. Auflage, Wörterbuch-Redaktion des Verlages unter der
Leitung von Helmut Hildebrandt.
Berlin; New York de Gruyter 1994.

113. Raunest J., Engelmann R., Jonas M., Derra E. (2001)
Morbidity and Mortality in hip fracture patients in the elderly.
Unfallchirurg 104: 325-332.

114. Reginster J.Y., Deroisy R., Denis D., Lecart M.P., Sarlet N., Franchimont P.
(1988)
Is there any place for salmon calcitonin in prevention of postmenopausal bone
loss?
Gynecol Endocrinol 2: 195-204.

115. Remedios A. (1999)
Bone and bone healing.
Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, Volume 29,
Number 5: 1029-1044.

116. Resch H., Pietschmann P., Willvonseder R. (1989)
Estimated long-term effect of calcitonin treatment in acute osteoporotic spine
fractures.
Calcif Tissue Int 45: 209-213.

117. Riis B.J., Nilas L., Christiansen C. (1987)
Does calcium potentiate the effect of estrogen therapy on postmenopausal bone
loss?
Bone Miner 2: 1-9.

118. Ringe J.-D. (1993)
Osteoporose- Diagnose, Prophylaxe, Therapie.
Arzneimitteltherapie 11. Jahrgang, Heft 9.

119. Ringe J.-D. (2000)
Stellenwert der Fluoride.
In: Osteoporose-Richtlinien zur Differentialdiagnose und Therapie.
48. Jahrestagung der Vereinigung süddeutscher Orthopäden.

120. Ritz E., Kreusser W., Rambauser M. (1984)
Effects of glucocorticoids on calcium and phosphate excretion.
Adv Exp Med Biol 171: 381-397.

121. Robison R. (1923)
The possible significance of hexosephosphoric esters in ossification.
Biochem J 17: 286.

122. Roux J.P., Arlot M.E., Gineyts E., Meunier P.J., Delmas P.D. (1995)
Automatic-interactive measurement of resorption cavities in transiliac bone
biopsies and correlation with deoxypyridinoline.
Bone 17: 153-156.

123. Rzesacz E.H., Weinberg A.M., Reilmann H. (1995)
Gedekte Osteosynthese durch kanülierte Schrauben bei medialen
Schenkelhalsfrakturen Typ Garden I und II.
Unfallchirurg 9: 478-482.

124. Schiele F., Henny J., Hitz J., Petitclerc C., Gueguen R., Siest G. (1983)
Total bone and liver alkaline phosphatase in plasma: biological variations and
reference limits.
Clin Chem 29: 634-641.

125. Schneider G.B., Relfson M. (1989)
Pluripotent hemopoietic stem cells give rise to osteoclasts in vitro: effects of rGM-CSF.
Bone Miner 5: 129-38.

126. Schott A.M., Cormier C., Hans D., Favier F., Hausherr E., Dargent-Molina P., Delmas P.D., Ribot C., Sebert J.L., Breart G., Meunier P.J., the EPIDOS group (1998)
How hip and whole-body mineral density predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study.
Osteoporosis Int 8: 247-254.

127. Schultz-Zehden B. (1998)
Die 1000 Frauen-Studie
Verlag Kempkes, Gladenbach

128. Schwartz A.V., Kelsey J.L., Maggi S., Tuttleman M., Ho S.C., Jonsson P.V., Poor G., Sisson de Castro J.A., Xu L., Matkin C.C., Nelson L.M., Heyse S.P. (1999)
International variation in the incidence of hip fractures: cross-national project on osteoporosis for the World Health Organization Program for research on aging.
Osteoporosis Int 9: 242-253.

129. Seargeant L.E., Stinson R.A. (1979)
Evidence that three structural genes code for human alkaline phosphatase.
Nature (Lond.) 281: 152-154.

130. Seibel M.J., Cosman F., Shen V., Gordon S., Dempster D.W., Ratcliffe A., Lindsay R. (1993)
Urinary hydroxypyridinium Crosslinks of collagen as markers of bone resorption and estrogen efficacy in postmenopausal osteoporosis.
J Bone Miner Res 8: 881-889.
131. Seibel M.J., Baylink D.J., Farley J.R., Epstein S., Yamauchi M., Eastell R., Pols H.A.P., Raisz L.G., Gundberg C.M. (1997)
Basic science and clinical utility of biochemical markers of bone turnover – a congress report.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 105: 125-133.
132. Sernbo I., Johnell O., Nilsson B.E. (1986)
Health and social status in patients with hip fractures and controls.
Age and Ageing 15: 285-291.
133. Sharland D.E., Overstall P.W. (1978)
Alkaline phosphatase changes in serum levels after a fracture.
Brit Med J 11: 620.
134. Silver I.A., Murrills R.J., Etherington D.J. (1988)
Microelectrode studies on the acid microenvironment beneath adherent macrophages and osteoclasts.
Experimental Cell Research 175: 266-276.
135. Simons L.S., Krane S.M., Frame B. (1983)
Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism.
Amsterdam: Excerpta Medica 1983: 108.

136. Sirtori P., Sosio C., Polo R.M., Tenni R., Rubinacci A. (1997)
A comparative study on biochemical markers of bone collagen breakdown in post-menopausal women.
Pharmacol Res 36: 229-235.
137. Skerry T.M., Bitensky L., Chayen J., Lanyon L.E. (1989)
Early strain-related changes in enzyme activity in osteocytes following bone loading in vivo.
J Bone Miner Res 4: 783-8.
138. Smektala R., Wenning M., Ekkernkamp A. (1990)
Schenkelhalsfraktur: Analyse der Ergebnisse externer Qualitätssicherung.
Chirurg 70: 1330-1339.
139. Sorva A., Tähtelä R., Ristelli L., Laitinen K., Juntunen Backman K. (1994)
Familial high serum concentrations of the carboxy-terminal propeptide of type I collagen.
Clin Chem 40: 1591-1593.
140. Störk S., Störk C., Angerer P., Kothny W., Schmitt P., Wehr U., von Schacky C., Rambeck W.A. (2000)
Bone sialoprotein is a specific biochemical marker of bone metabolism in postmenopausal women: a randomized 1-year study.
Osteoporos Int 11: 790-796.
141. Stracke H., Schatz C.H., Pralle H., Ullman J., Schatz H. (1985)
Osteocalcin, ein Marker bei Erkrankungen mit erhöhtem Knochenumsatz.
Dtsch Med Wochenschr 110: 1442.
142. Stracke H. (2000)
Osteoporose
Arcis Verlag München 2000.

143. Suzuki Y., Ichikawa Y., Saito E., Homma M. (1983)
Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy.
Metabolism 32: 151-156.

144. Szulc P., Chapuy M.C., Meunier P.J., Delmas P.D. (1993)
Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women.
J Clin Invest 91: 1769-1774.

145. Taguchi Y., Gorai I., Zhang M.G., Chaki O., Nakayama M., Minaguchi H. (1998)
Differences in bone resorption in Japanese women with normal or low bone mineral density: quantitation of urinary cross-linked N-telopeptides.
Calcif Tissue Int 63: 395-399.

146. Takahashi Y., Minamitani K., Kobayashi Y., Minagawa M., Yasuda T., Niimi H. (1996)
Spinal and femoral bone mass accumulation during normal adolescence: comparison with female patients with sexual precocity and with hypogonadism.
J Clin Endocrinol Metab 81: 1248-1253.

147. Taubman M.B., Goldberg B., Sherr C.J. (1976)
Radioimmunoassay of procollagen in serum of patients with Paget's disease of bone.
Proc Soc Exp Biol Med 152: 284.

148. Thomas L. (2000)
Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.
Erweiterte Auflage. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main

149. Thompson S.P., White D.A., Hosking D.J., Wilton T.J., Pawley E. (1989)
Changes in osteocalcin after femoral neck fracture.
Ann Clin Biochem 26: 487-491.

150. Turner R.T., Riggs B.L., Spelsberg T.C. (1994)
Skeletal effects of estrogen.
Endocr Rev 15: 275-300.

151. Uebelhart D., Gineyts E., Chapuy M.-C., Delmas P.D. (1990)
Urinary excretion of pyridinium Crosslinks: a new marker of bone resorption
in metabolic bone disease.
Bone and Mineral 8: 87-96.

152. Välimäki M.J., Tähmelä R., Jones J.D., Peterson J.M., Riggs B.L. (1994)
Bone resorption in healthy and osteoporotic postmenopausal women:
comparison markers for serum carboxyterminal telopeptide of type I collagen
and urinary pyridinium Crosslinks.
Eur J Clin Endocrinol 131: 258-262.

153. Wagner S., Rüter A. (1999)
Per- und subtrochantäre Femurfrakturen.
Unfallchirurg 102: 206-222.

154. Wehr U.A. (1998)
Diagnose, Prävention und Therapie von Knochenstoffwechselkrankheiten in
der Humanmedizin. Möglichkeiten und Grenzen von biochemischen
Knochenmarkern.
Dissertationsarbeit an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München.

155. WHO (1994)
Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group.
World Health Organisation Technical Report Series 843: 1-129.
156. Wild R.A. (1996)
Estrogen: effects on the vascular tree.
Obstet Gynecol 87: 27-35.
157. Wildner M., Casper W., Bergmann K.E. (1999)
A secular trend in hip fracture incidence in East Germany.
Osteoporosis Int 9: 144-150.
158. Withold W. (1996)
Monitoring of bone turnover biological, preanalytical and technical criteria in the assessment of biochemical markers.
Eur J Clin Chem Clin Biochem 34: 785-799.
159. Whithold W., Armbruster F.P., Karmatschek M., Reinauer H. (1997)
Bone sialoprotein in serum of patients with malignant bone diseases.
Clin Chem 43: 85-91.
160. Woitge H.W., Scheidt-Nave C., Kissling C., Leidig-Bruckner G., Meyer K., Grauer A., Scharla S.H., Ziegler R., Seibel M.J. (1998)
Seasonal variation of biochemical indexes of bone turnover: results of a population-based study.
J Clin Endo Metab 83: 68-75.
161. Wüster C. (1994)
Prävention steht für den Arzt an erster Stelle.
Krankenhaus Arzt 67: 390-400.

162. Wüster C., Engels K., Renner E., Hesch R.D., Hadji P., Pourfard J.Y. (1998)
Meßwertinterpretation in der Osteodensitometrie.
Deutsches Ärzteblatt 41: 1990-1994.
163. Yang R.-S., Wang S.-S., Liu T.-K. (1999)
Proximal femoral dimension in elderly chinese women with hip fractures in
Taiwan.
Osteoporosis Int 10: 109-113.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 2.1 Schema zur Darstellung der Knochenformation und -resorption als parallel ablaufende Prozesse in der Knochenmatrix.....	27
Abb. 2.2 Messwertinterpretation von Osteodensitometriebefunden (T- oder Z-Werte).....	37
Abb. 2.3 Ansicht des proximalen Femurs von dorsal.....	40
Abb. 2.4 Verteilung von Zug- (lateral) und Drucktrajektoren (medial) im coxalen Femur mit Bildung des Ward'schen Dreieckes.....	41
Abb. 2.5 Pauwels-Einteilung der Schenkelhalsfrakturen nach dem Winkel zwischen Frakturlinie und Horizontaler.....	44
Abb. 2.6 Einteilung der Schenkelhalsfrakturen nach Garden.....	45
Abb. 2.7 Einteilung der Schenkelhalsfrakturen nach AO.....	45
Abb. 2.8 Einteilung der Pertrochantären Femurfrakturen nach AO.....	47
Abb. 3.1 Präoperatives Röntgenbild des linken Hüftgelenkes im antero-posterioren Strahlengang.....	52
Abb. 3.2 Postoperatives Röntgenbild des linken Hüftgelenkes aus Abb. 3.1 im antero-posterioren Strahlengang.....	53
Abb. 3.3 Graphische Auswertung der Knochendichtemessung mit qCT.....	60
Abb. 4.1 Korrelation von Alter und Knochendichte bei weiblichen (links) und männlichen (rechts) Patienten mit proximaler Femurfraktur.....	63
Abb. 4.2 Häufigkeitsverteilung der Osteoporose bei Patienten mit proximaler Femurfraktur getrennt nach Geschlecht.....	64
Abb. 4.3 Häufigkeitsverteilung der Osteoporose bei Kontrollpersonen getrennt nach Geschlecht.....	64
Abb. 4.4 Häufigkeit der Frakturtypen bezogen auf die Inzidenz von Osteoporose.....	65
Abb. 4.5 Häufigkeit der Frakturtypen bei Osteoporosepatienten getrennt nach Geschlecht.....	66
Abb. 4.6 Häufigkeitsverteilung von SHF getrennt nach Geschlecht (nach Garden).....	66
Abb. 4.7 Häufigkeitsverteilung von SHF getrennt nach Geschlecht (nach Pauwels).....	66
Abb. 4.8 Häufigkeitsverteilung von SHF getrennt nach Geschlecht (nach AO).....	67
Abb. 4.9 Häufigkeitsverteilung von PFF getrennt nach Geschlecht (nach AO).....	69
Abb. 4.10 Häufigkeitsverteilung von PFF getrennt nach Geschlecht (nach Evans).....	67

Abb. 4.11 Zeitlicher Verlauf von Phosphat in Serum und Urin bei Patienten mit proximaler Femurfraktur.....	69
Abb. 4.12 Zeitlicher Verlauf von Calcium in Serum und Urin bei Patienten mit proximaler Femurfraktur.....	69
Abb. 4.13 Zeitlicher Verlauf von NTx, Desoxypyridinolin (D-Pyr) und Pyridinolin (Pyr) im Urin bei Patienten mit proximaler Femurfraktur.....	70
Abb. 4.14 Unterschied im zeitlichen Verlauf von NTx im Urin bei Patienten mit und ohne Osteoporose.....	73
Abb. 4.15 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Desoxypyridinolin (D-Pyr) im Urin bei Patienten mit und ohne Osteoporose.....	73
Abb. 4.16 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Pyridinolin (Pyr) im Urin bei Patienten mit und ohne Osteoporose.....	74
Abb. 4.17 Unterschied im zeitlichen Verlauf von NTx im Urin bei weiblichen und männlichen Patienten.....	75
Abb. 4.18 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Desoxypyridinolin (D-Pyr) im Urin bei weiblichen und männlichen Patienten.....	75
Abb. 4.19 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Pyridinolin (Pyr) im Urin bei weiblichen und männlichen Patienten.....	76
Abb. 4.20 Unterschied im zeitlichen Verlauf von NTx im Urin bei pertrochantären Femurfrakturen (PFF) und Schenkelhalsfrakturen (SHF).....	77
Abb. 4.21 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Desoxypyridinolin (D-Pyr) im Urin bei pertrochantären Femurfrakturen (PFF) und Schenkelhalsfrakturen (SHF).....	77
Abb. 4.22 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Pyridinolin (Pyr) im Urin bei pertrochantären Femurfrakturen (PFF) und Schenkelhalsfrakturen (SHF).....	78
Abb. 4.23 Unterschied im zeitlichen Verlauf von NTx im Urin bei proximaler Femur- und distaler Radiusfraktur.....	79
Abb. 4.24 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Desoxypyridinolin (D-Pyr) im Urin bei proximaler Femur- und distaler Radiusfraktur.....	79
Abb. 4.25 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Pyridinolin (Pyr) im Urin bei proximaler Femur- und distaler Radiusfraktur.....	80
Abb. 4.26 Unterschied im zeitlichen Verlauf von NTx im Urin bei zementierter und unzementierter Hüft-Totalendoprothese.....	82
Abb. 4.27 Unterschied im zeitlichen Verlauf von Desoxypyridinolin (D-Pyr) im Urin bei zementierter und unzementierter Hüft-Totalendoprothese.....	83

Abb. 4.28	Unterschied im zeitlichen Verlauf von Pyridinolin (Pyr) im Urin bei zementierter und unzementierter Hüft-Totalendoprothese.....	83
Abb. 5.1	Unterschied der Konzentration von NTx zwischen erstem und letztem Mess- zeitpunkt bei proximaler Femurfraktur und Kontrollpersonen.....	95
Abb. 5.2	Unterschied der Konzentration von D-Pyr zwischen erstem und letztem Messzeitpunkt bei proximaler Femurfraktur und Kontrollpersonen.....	95
Abb. 5.3	Unterschied der Konzentration von Pyr zwischen erstem und letztem Messzeitpunkt bei proximaler Femurfraktur und Kontrollpersonen.....	95

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 2.1	Zusammensetzung des Knochengewebes.....	5
Tab. 2.2	Stadieneinteilung der Osteoporose nach WHO 1994.....	12
Tab. 2.3	Risikofaktoren der Osteoporose.....	14
Tab. 2.4	Klassifikationen der Osteoporose.....	15
Tab. 2.5	Therapieschema für Osteoporose.....	20
Tab. 2.6	Übersicht der derzeit bekannten biochemischen Knochenmarker getrennt nach Formation und Resorption.....	26
Tab. 2.7	Einteilung der Pertrochantären Femurfrakturen nach Evans.....	46
Tab 3.1	Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien.....	51
Tab 3.2	Gesamtübersicht über das Studienkollektiv.....	54
Tab 3.3	Übersicht über Haupt-, Neben- und Sicherheitsparameter.....	56
Tab 4.1	Übersicht über das Patientenkollektiv mit Alter und Knochendichte.....	63
Tab 4.2	Mittelwerte der Haupt- und Nebenparameter über 14 Tage bei Patienten mit proximaler Femurfraktur getrennt nach Geschlecht.....	68
Tab 4.3	Mittelwerte der Haupt- und Nebenparameter im Serum und Urin bei Kontroll- personen getrennt nach Geschlecht.....	71
Tab 4.4	Unterschiede im Verlauf der Haupt- und Nebenparameter im Serum und Urin zwischen Patienten mit proximaler Femurfraktur und Kontrollpersonen.....	72
Tab 4.5	Korrelation der Bonemarker an Tag 0 und 14 mit Alter und Knochendichte bei Patienten mit proximaler Femur- und distaler Radiusfraktur.....	81
Tab 4.6	Korrelation der biochemischen Resorptionsmarker zu den 5 Messzeitpunkten.....	82

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
μ l	Microliter
μ Sv	Micro-Sievert
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
AP	Alkalische Phosphatase
Art.Nr.	Artikelnummer
ATP	Adenosintriphosphat
BGP	Bone Gla-Protein
BMD	Bone Mineral Density
BMU	Bone Multicellular Unit
BRU	Bone Remodelling Unit
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BSP	Bone Sialo Protein
BSU	Bone Structural Unit
BWS	Brustwirbelsäule
Ca_S	Calcium im Serum
Ca_U	Calcium im Urin
CCD	Caput-Collum-Diaphysen-Winkel
Cl	Chlorid
Crea	Creatinin
CRP	C-Reaktives Protein
CSF	Colony-stimulierender Factor
CTx	Crosslink-vernetztes Carboxyterminales Kollagen-I-Telopeptid
d	Tag
D(E)XA	Dual (Energy) X-Ray Absorptiometry
DHS	Dynamische Hüftschraube
DPA	Dual Photon Absorptiometry
DPD, D-Pyr	Desoxypyridinolin
E	Evans
EDTA	Ethyldiamintetraessigsäure
EGF	Epidermal Growth Factor
ELISA	Enzym-linked Immunoabsorbent Assay
et al.	et alii

EU	Europäische Union
EVOS	European Vertebral Osteoporosis Study
Fe	Eisen
FGF	Fibroblast Growth Factor
FNAL	Femoral Neck Axis Length
FSH	Follikel-Stimulierendes Hormon
G	Garden
g/cm	Gramm pro Zentimeter
g/cm ²	Gramm pro Quadratzentimeter
g/cm ³	Gramm pro Kubikzentimeter
GI-Trakt	Gastrointestinal-Trakt
Gla-Protein	Gammacarboxyglutamyl-Protein
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HAL	Hip Axis Length
HFBA	Hepta-Fluor-Buttersäure
HPLC	High Performance Liquid Chromatograph
IE	Internationale Einheit
ICTP	Quervernetztes Carboxyterminales Kollagen-I-Telopeptid
IGF	Insulin-like Growth Factor
K	Kalium
kD	kilo-Dalton
KNAP	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
M.	Morbus
ml	Milliliter
Mg	Magnesium
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
nm	Nanometer
nmol	Nanomol
mmol	Millimol
mmol/ml	Millimol pro Milliliter
MTRA	Medizinisch-Technischer Röntgenassistent
Nr.	Nummer

NTx	Crosslink-vernetztes Aminoterminal Kollagen-I-Telopeptid
OC	Osteocalcin
OH-Lys	Hydroxylysin
OH-Pro	Hydroxyprolin
ON	Osteonectin
OP	Osteopontin
p	Signifikanzniveau
P	Pauwels
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PFF	Pertrochantäre Femurfraktur
PICP	Prokollagen-I-Carboxyterminales Propeptid
PINP	Prokollagen-I-Aminoterminal Propeptid
P_S	Phosphat im Serum
P_U	Phosphat im Urin
PTH	Parathormon
PYD, Pyr	Pyridinolin
qCT	quantitative Computertomographie
QUS	Quantitativer Ultraschall
R	Pearson'scher Korrelationskoeffizient
ROI	Region Of Interest
SD	Standard Deviation
SERMS	Selektive Estrogen Rezeptor Modulierende Substanzen
SHF	Schenkelhalsfraktur
SPA	Single Photon Absorptiometry
TEP	Totalendoprothese
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Nekrose Faktor
TRAP, TRSP	Tartrat-resistente Saure Phosphatase
T-Score	Abweichung eines Messwertes in SD von der durchschnittlichen Knochendichte gemessen bei einem geschlechtsgleichen Kollektiv im Alter von 25-40 Jahren
TSH	Thyroidea-Stimulierendes Hormon
U/min	Umdrehungen pro Minute
WHO	World Health Organisation

z.B. zum Beispiel

Z-Score Abweichung eines Messwertes in SD vom Mittelwert der durchschnittlichen
Knochendichte gemessen bei einem geschlechts- und altersgleichen Kollektiv

DANKSAGUNG

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dr. R. Schnettler für die Überlassung des interessanten Themas und für die Betreuung als Doktorvater.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. C. Heiß einerseits für die sehr gute Betreuung und andererseits dafür bedanken, dass mir mit ihm permanent ein Ansprech- und Diskussionspartner zur Seite stand.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dudeck sowie Herrn Pabst aus dem Institut für Medizinische Informatik des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen für die Unterstützung bei den statistischen Auswertungen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Katz aus dem Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Justus-Liebig-Universität Gießen für die Kooperation, die mir die laborchemischen Messungen eines Teiles der Blut- und Urinproben ermöglichte.

Ich möchte mich weiterhin bei Herrn Prof. Dr. Rau sowie Herrn Dr. Weimar (ehemals Oberarzt) aus der Radiologischen Abteilung des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen bedanken, mit deren Unterstützung die Durchführung und Auswertung der Knochendichtemessung mittels quantitativer Computertomographie möglich wurde.

Für die großartige Unterstützung möchte ich mich bei allen ärztlichen Kollegen und dem Pflegepersonal der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen bedanken.

Ein großer Dank geht an Michael Pausch und Thomas Harzendorf für die Vorarbeit sowie die stete Hilfsbereitschaft. Weiterhin vielen Dank an Prof. Dr. W.A. Rambeck, Dr. U. Wehr und Dr. S. Hild aus dem Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Durchführung der Laborbestimmungen sowie die gute und fruchtbare Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt gilt ein besonderer Dank meiner Familie sowie Großeltern sowohl für die geistige und moralische als auch für die finanzielle bzw. materielle Unterstützung. Ein großes Dankeschön geht an Frau Dr. Ulrike Gerlach für die geduldige, endgültige Korrekturlesung.

Allen nicht namentlich Erwähnten, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich hiermit ebenfalls meinen großen Dank aussprechen.

LEBENS LAUF**Persönliche Daten**

Name	<u>Marco</u> Laszlo Hösel
Geburtsdatum/-ort	28.11.1975, Karl-Marx-Stadt (jetzt Chemnitz)
Anschrift	Bogenstraße 7 35745 Herborn-Schönbach
Familienstand	ledig

Schulbildung

1982 - 1984	Diesterweg-Grundschule Chemnitz
1984 - 1994	Goethegymnasium Chemnitz

Medizinischer Werdegang

08/1994 - 10/1995	Zivildienst in der Notaufnahme am Klinikum Chemnitz
10/1995 - 11/2001	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
11/2001	Drittes Staatsexamen und Abschluss des Studiums der Humanmedizin
seit 12/2001	Tätigkeit als Arzt im Praktikum an der Albert-Ludwig-Universität Freiburg im Breisgau, Departement für Orthopädie und Traumatologie, Abteilung für Traumatologie (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. N. Südkamp)